ÜBER DIE

BILDUNGSSTÄTTE DES HARNSTOFFS.

INAUGURAL-DISSERTATION

DER MEDICINISCHEN FAKULTÄT

DER

KAISER WILHELMS-UNIVERSITÄT STRASSBURG

ZUR ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE

VORGELEGT

VON

WOLDEMAR VON SCHRÖDER,

DR. SCIENT. NATURAL.

LEIPZIG,

DRUCK VON J. B. HIRSCHFELD.

1882.

Gedruckt mit Genehmigung der medicinischen Fakultät der Universität Strassburg.

Referent: **Prof. Dr. Schmiedeberg.**

Die Frage, an welchem Ort im Organismus des Säugethiers der Harnstoff, in dem des Vogels die Harnsäure gebildet wird, hat seit Jahrzehnten das Interesse der Physiologen und Pathologen in gleichem Maasse in Anspruch genommen. Das Organ, dessen Betheiligung an der Bildung obiger Körper natürlicher Weise in erster Linie in Frage kam, war die Niere. Eine ganze Reihe von Experimentaluntersuchungen behandelt demgemäss das Thema, ob die Niere den Harnstoff nur ausscheide, nachdem er ihr vom Blut zugeführt, oder ob die Harnstoffbildung ein Process sei, welcher der Niere in dem Sinne eigenthümlich, wie die Gallenbildung der Leber.

Das Resultat aller dieser Arbeiten lässt sich dahin zusammenfassen, dass es bis zu einem gewissen Grade wahrscheinlich gemacht, dass Harnstoff auch unabhängig von den Nieren gebildet werden könne. Bewiesen ist es nicht, denn ein Theil der Experimentatoren hat sich Methoden bedient, die nachweisbar viele Fehlerquellen besitzen; keiner hat den erhaltenen Körper sicher als Harnstoff identificirt. Viel sicherer entschieden ist die Frage nach der Betheiligung der Nieren des Vogels und der Schlange an der Bildung der Harnsäure. Hier lag die Schwierigkeit nicht im Nachweis und der Charakterisirung der erhaltenen Harnsäure, sondern in der lange, beim Vogel wenigstens, für unmöglich gehaltenen Ausschaltung der Nieren aus dem Kreislauf. Es gelang mir[1]), sowohl die Nieren des Huhnes zu exstirpiren als auch zu zeigen, dass durch Anschnürung aller Gefässe oberhalb der Niere an die Wirbelsäule jeder Kreislauf in derselben aufhöre. In beiden Fällen beobachtete ich beträchtliche Zunahme der Harnsäure im Blut und den Geweben. Bei Exstirpation

1) Archiv f. Anat. u. Physiol., Suppl.-Band der physiol. Abtheilung. 1880. S. 13.

der Nieren an Schlangen ergab sich das gleiche Resultat. Hierdurch war der sichere Beweis erbracht, dass beim Vogel und der Schlange auch unabhäng von den Nieren erhebliche Mengen von Harnsäure gebildet werden können.

Meissner[1]) war es, der zuerst die Leber als das Organ bezeichnete, in welchem die Hauptmasse des Harnstoffs beim Säugethier, der Harnsäure beim Vogel entstände. Er gelangte zu dieser Annahme, da er durch sie am einfachsten erklärt glaubte, warum in der Leber des Huhnes und Hundes grössere Mengen von Harnsäure und Harnstoff sich fänden als in dem Blut dieser Thiere. Andere experimentelle Stützen hat er seiner Anschauung nicht gegeben.

Gscheidlen[2]) unterzog die Meissner'sche Lehre von der harnstoff- und harnsäurebildenden Function der Leber einer experimentellen Kritik. Er leitete Hundeblut, dessen Harnstoffgehalt er bestimmt, mehrmals durch eine Hundeleber, und verglich den jetzt sich ergebenden Harnstoffgehalt mit dem vor der Durchleitung. Er schliesst aus seinen Versuchen, dass es völlig unberechtigt sei, von einer Bildung des Harnstoffs in der Leber zu reden.

Munk[3]) verglich dann später den Gehalt des Blutes an Harnstoff mit dem der Leber. Entgegen der Meissner'schen Anschauung fand er beim Hunde den Gehalt des Blutes an Harnstoff stets höher als den der Leber.

Hoppe-Seyler[4]) sagt daher in seinem Lehrbuch der physiologischen Chemie, dass die Meinung, der Harnstoff entstehe hauptsächlich oder allein in der Leber, durch diese Untersuchungen als unhaltbar erscheine. Ebenderselbe theilt[5]) neuerdings mit, dass er Harnstoff in der Hundeleber überhaupt nicht angetroffen, wohl aber einen Körper, der viel Aehnlichkeit mit Harnstoff habe, aber basischer Natur sei, und dessen genauere Charakterisirung er in Aussicht stellt. Alles, was bisher über den Ort der Harnstoffbildung ermittelt ist, lässt sich in den Satz zusammenfassen: „Es ist bis jetzt von keinem Organ der bestimmte Nachweis geführt, dass in ihm Harnstoff entstehe.[6])

---

1) Zeitschr. f. ration. Med. XXXI. S. 234.

2) Habilitationsschrift „Ueber den Ursprung des Harnstoffs im Thierkörper" Leipzig 1871.

3) Pflüger's Archiv. Bd. 11. S. 100.

4) Hoppe-Seyler's Physiol. Chemie. S. 718.

5) Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. V. S. 349.

6) Hoppe-Seyler's Physiol. Chemie. S. 807.

Dies der augenblickliche Stand der Frage. Bei der ausserordentlichen Wichtigkeit, unsere Einsicht in Bezug auf den Ort und die Bedingung der Bildung des Harnstoffs weiter zu fördern, unternahm ich eine Experimentalstudie über diesen Gegenstand. Verschiedene Umstände waren es, die mir ein derartiges Unternehmen aussichtsvoll erscheinen liessen.

So gering unser Wissen in Betreff des Ortes der Harnstoffbildung ist, so ist im Gegensatz hierzu unsere Kenntniss der sog. Vorstufen des Harnstoffs im letzten Jahrzehnt begründet und durch den Umstand, dass eine grosse Anzahl von Physiologen an der Weiterentwicklung derselben sich betheiligt, rasch ausserordentlich erweitert worden. Durch die Untersuchungen von Schultzen und Nencki[1]), v. Knieriem[2]), Feder[3]), Schmiedeberg[4]), Salkowsky[5]), Hallervorden[6]), Feder und E. Voit[7]) ist der Beweis geliefert worden, dass eine ganze Reihe von Amidosäuren und Amiden, Glykocoll, Leucin, Asparagin und Asparaginsäure, sowie kohlensaures Ammon im Organismus des Säugethieres eine Umwandlung in Harnstoff erleiden. — Es war ferner in der Arbeit von Bunge und Schmiedeberg „Ueber die Bildung der Hippursäure“[8]) gezeigt worden, dass die Fähigkeit der ausgeschnittenen Niere, die Synthese der Hippursäure zu Stande zu bringen, sich über Erwarten lang erhielt. Eine Hundeniere, die 2mal 24 Stunden in einem Eisschrank gelegen hatte, lieferte bei der Durchblutung noch 0,026 Grm. Hippursäure. Die bei gleich beginnender Durchblutung der ausgeschnittenen Niere erhaltenen Hippursäuremengen waren viel beträchtlicher und betrugen in einem Fall bei 6stündiger Durchblutung 0,535 Grm. Hippursäure.

Diese Beobachtungen von Bunge und Schmiedeberg, sowie die Kenntniss der Vorstufen des Harnstoffs legten den Gedanken nah, zu prüfen, ob bei Durchblutung isolirter Organe ein Uebergang der Harnstoffvorstufen in Harnstoff stattfände oder nicht. Es war ja sehr wahrscheinlich, dass die Fähigkeit der einzelnen Organe, aus kohlensaurem Ammon z. B. Harnstoff zu produciren, wohl auch nicht plötzlich nach dem Tode des Thieres

1) Zeitschr. f. Biol. Bd. VIII. S. 124.
2) Ibid. Bd. X. S. 263.
3) Ibid. Bd. XIII. S. 256.
4) Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. VIII. S. 1.
5) Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. I. S. 1 u. 374.
6) Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. X. S. 125.
7) Zeitschr. f. Biol. Bd. XVI. S. 177.
8) Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. VI. S. 233.

erlöschen werde und sich im Durchleitungsversuch werde studiren lassen. Musste man doch aus teleologischen Gründen vermuthen, dass der Organismus mit grösserer Energie und Sicherheit die Synthese des Harnstoffs vollzieht, wie die der Hippursäure, und erhielt sich die hippursäurebildende Function der Niere so lange beim Durchleitungsversuch, so war für den Harnstoff auf noch günstigere Bildungsverhältnisse zu rechnen. Wir kennen wohl Krankheiten, in denen der Organismus die Synthese der Hippursäure nicht mehr zu vollziehen im Stande ist, die acute und chronische parenchymatöse Nephritis; Harnstoff aber wird in allen Krankheiten ausgeschieden und hört dessen Production erst mit dem Eintritt des Todes auf.

Der Versuch, den Ort und die Bedingungen der Bildung des Harnstoffs durch Durchblutung isolirter Organe zu bestimmen, konnte nur dann von Erfolg begleitet sein, wenn zwei Voraussetzungen erfüllt waren:

1. Wenn eine hinreichend genaue quantitative Bestimmungsmethode des Harnstoffs in Blut und Geweben gefunden und

2. Eine weitere Ausbildung der Methode der Durchblutung isolirter Organe gelungen war, um ihre vitalen Eigenschaften möglichst lange zu erhalten.

I. Die Methode der Harnstoffbestimmung.

Die Genauigkeit der Methoden, nach welchen der Harnstoff im Blute bestimmt resp. aus ihm dargestellt werden kann, ist bisher nicht hinreichend untersucht worden. Nur die Bestimmungsmethoden des Harnstoffs im Harn sind in Bezug auf ihre Fehlerquellen eingehend studirt. Ich hatte es bei meinen Arbeiten ausschliesslich mit der Bestimmung des Harnstoffs im Blute zu thun. Hierbei konnte ich zwei Methoden in Anwendung bringen. Entweder ich suchte den Harnstoff aus dem Blut krystallinisch darzustellen und ihn, sei es als solchen, sei es in einer gut charakterisirten, zur Wägung geeigneten Form, gewichtlich zu bestimmen, oder ich bestimmte ihn indirect aus seinen Zersetzungsproducten. Auch in letzterem Falle war eine möglichst weitgehende Isolirung nothwendig, da die Zersetzungsproducte des Harnstoffs, Kohlensäure und Ammoniak, aus vielerlei organischen Substanzen sich bilden können. In beiden Fällen war es nöthig, geringe Harnstoffmengen aus grossen Volumina Blut zu fällen, und musste daher zuerst die Genauigkeit der verschiedenen Ausfällungsmethoden des Harnstoffs geprüft werden.

Die Drechsel'sche Methode[1]), den Harnstoff krystallinisch aus Blut zu gewinnen, konnte von mir nicht benutzt werden, da bei ihrer Anwendung weder eine Trennung von den Alkalien noch vom Zucker erreicht wird.

Zuerst mussten die einfachsten Verhältnisse gewählt werden und das Verhalten des Harnstoffs in wässrigen Lösungen, sowie die Ausfällungsmethoden aus diesen untersucht werden.

Auf das Verhalten des Harnstoffs beim Eindampfen seiner wässrigen Lösungen bei 100° ist bis jetzt zu wenig geachtet worden. Schon Wöhler gibt an, dass er sich hierbei theilweis zersetzt. Ich kann seine Angabe nur bestätigen. Man kann sich leicht durch einige Wägungen von dem recht erheblichen hierbei stattfindenden Verlust überzeugen. Das Gewicht nimmt bei mehrmaligem Eindampfen stetig ab durch Verflüchtigung von kohlensaurem Ammon. Das Eindunsten im Vacuum findet ohne Verlust statt, raubt aber zu viel Zeit. Setzt man der wässrigen Harnstofflösung Oxalsäure zu und verdampft bei 100°, so wird ein, wenn auch kleiner Theil des Harnstoffs zersetzt. Man erhält mit Nessler's Reagenz stets beträchtliche Ammoniakreaction. Bei 60—75° kann man wässrige Harnstofflösungen ohne Verlust eindampfen. In allen meinen Versuchen hat das Eintrocknen nie bei einer 75° übersteigenden Temperatur stattgefunden. Alle Versuche, in denen diese Verhältnisse nicht berücksichtigt sind, können mit erheblichen Fehlern behaftet sein, denn zersetzen sich schon reine Harnstofflösungen beim Eindampfen bei 100°, so werden beim Eindampfen von Lösungen, in denen neben Harnstoff noch Peptone und anderes vorhanden, vermuthlich noch grössere Verluste stattfinden.

Ich habe die verschiedensten Fällungsmittel des Harnstoffs in Bezug auf die Genauigkeit der Ausfällung untersucht, bin aber zur Ueberzeugung gekommen, dass das salpetersaure Quecksilberoxyd bei Weitem das vorzüglichste leistet. Da bekanntlich die Trennung der Salpetersäure vom Harnstoff nicht ganz leicht ist, habe ich auch die Ausfällung des Harnstoffs durch Quecksilberchlorid und Natronlauge geprüft, bin aber nicht zu befriedigenden Zahlen gekommen. Als Beispiel mögen folgende Versuche dienen.

a) Es wurden 2 Lösungen, die je 0,1213 Grm. Harnstoff in 20 C.-Ctm. Wasser enthielten, mit so viel Quecksilberchlorid versetzt, dass auf 1 Atom Harnstoff 5 Atome Quecksilberoxyd vorhanden waren, und dann die dem Chlor äquivalente Menge Natronlauge allmählich zugemischt. Der Niederschlag war rein weiss.

1) Journ. f. prakt. Chemie. Bd. XIX. S. 334.

b) Zwei weitere Portionen, die ebenfalls jede in 20 C.-Ctm. Wasser 0,1213 Harnstoff enthielten, wurden ebenso nur unter Erwärmen auf 40° gefällt. Der Niederschlag war gelblich gefärbt. Die zur Fällung benutzte Quecksilberchloridlösung betrug 20 C.-Ctm., die Natronlauge 10 C.-Ctm., so dass in allen 4 Portionen die Ausfällung aus einem Volumen von 50 C.-Ctm. stattgefunden hatte. Es wurden alle 4 Niederschläge auf dem Filter gewaschen, das Filtrat durch Schwefelwasserstoff von Quecksilber befreit und neutralisirt eingedunstet. Im Rückstand wurde der Stickstoff nach Will-Varrentrapp's Methode bestimmt.

Bei a) erhielt ich

0,0395 Grm. Platinsalmiak = 0,0025 N
0,0437 „ „ = 0,0027 N
} Mittel = 0,0026 N

Bei b)

0,0797 Grm. Platinsalmiak = 0,0050 N
0,0876 „ „ = 0,0054 N
} Mittel = 0,0052 N

Es waren demnach in Lösung geblieben

in a) 0,0056 Grm. $\overset{+}{U}$ in 50 C.-Ctm. H_2O

0,0112 „ $\overset{+}{U}$ in 100 „ H_2O

in b) 0,0112 „ $\overset{+}{U}$ in 50 „ H_2O

0,0224 „ $\overset{+}{U}$ in 100 „ H_2O

Das Erwärmen hatte die Genauigkeit der Ausfällung beeinträchtigt. Wie man sieht, ist die Fehlergrösse dieser Fällungsmethode so gross, dass sie für physiologische Zwecke, wo es darauf ankommt, den Harnstoff aus Flüssigkeiten, die nur einige hundertstel Procente enthalten, zu gewinnen, völlig unbrauchbar ist.

Die Genauigkeit, mit der selbst Spuren von Harnstoff in wässrigen Lösungen durch möglichst neutrales salpetersaures Quecksilberoxyd gefällt werden, ist eine erstaunliche. Die Grenze der Reaction, wo eine eben noch wahrnehmbare Trübung eintrat, fand ich bei einem Gehalt von 0,001 Grm. Harnstoff in 1000 C.-Ctm. Wasser. Die Schärfe dieser Reaction kann derjenigen der besten Reactionen der anorganischen Chemie an die Seite gestellt werden. Bei einer derartigen Unlöslichkeit der Verbindung von Harnstoff und salpetersaurem Quecksilberoxyd musste es gelingen, selbst sehr kleine Harnstoffmengen aus grossen Flüssigkeitsvolumina auszufällen. Zur Fällung benutzte ich immer einen bedeutenden Ueberschuss von salpetersaurem Quecksilberoxyd, neutralisirte bis zu eben noch wahrnehmbarer saurer Reaction, zerlegte den Niederschlag mit Schwefel-

wasserstoff und entfernte den überschüssigen Schwefelwasserstoff durch Durchblasen von Luft. Jetzt wurde Barytwasser bis zur alkalischen Reaction zugesetzt, Kohlensäure durchgeleitet, der aus Schwefelquecksilber und kohlensaurem Baryt bestehende Niederschlag abfiltrirt und das Filtrat eingedunstet. Der Rückstand wird mit wenig Wasser aufgenommen, filtrirt und der Harnstoff nach Liebig's Methode durch Titriren bestimmt.

1. 0,0067 Grm. $\overset{+}{U}$ in 1150 C.-Ctm. H_2O gelöst und, wie angegeben, isolirt erforderten 0,85 C.-Ctm. der Titrirlösung, von der 1 C.-Cm. 0,007 Grm. $\overset{+}{U}$ entsprach. Es waren also wiedergefunden 0,0059 Grm. $\overset{+}{U}$.

2. 0,0042 Grm. $\overset{+}{U}$ in 1100 C.-Ctm. H_2O gelöst ergaben, ebenso behandelt, 0,0036 Grm. $\overset{+}{U}$.

3. 0,0032 Grm. $\overset{+}{U}$ in 1050 C.-Ctm. H_2O gelöst ergaben 0,0021 Grm. $\overset{+}{U}$.

4. 0,0025 Grm. $\overset{+}{U}$ in 1100 C.-Ctm. H_2O gelöst ergaben 0,0021 Grm. $\overset{+}{U}$.

Jetzt stellte ich mir die Aufgabe, bekannte Harnstoffmengen aus wässrigen Lösungen mit salpetersaurem Quecksilberoxyd auszufällen, rein darzustellen und in Krystallen zu wägen. Es sollte hierdurch ermittelt werden, ob durch die vielen Filtrationen, Manipulationen u. s. w. erhebliche Verluste von Harnstoff stattfanden. In diesen Fällen wurde die Neutralisation nur mit Barytwasser vorgenommen, so dass Alkalien ganz ausgeschlossen waren. Die Trennung des Harnstoffs vom salpetersauren Baryt gelingt mit absolutem Alkohol nicht. Salpetersaurer Baryt ist zwar in absolutem Alkohol unlöslich, bei Gegenwart von Harnstoff jedoch gehen kleine Quantitäten von salpetersaurem Baryt in den Alkohol über. — Man erzielt die Trennung, wenn man das aus viel salpetersaurem Baryt und relativ wenig Harnstoff bestehende Gemenge in möglichst wenig Wasser löst und das mehrfache Volum absoluten Alkohols zusetzt. Die Hauptmasse des salpetersauren Baryts fällt hierbei heraus. Sucht man durch Extraction mit absolutem Alkohol den Harnstoff dem Gemenge zu entziehen, so hat man leicht Verlust, da der Harnstoff oft von Krusten von salpetersaurem Baryt umschlossen ist und hierdurch der Lösung entgeht. Man filtrirt vom ausgeschiedenen salpetersauren Baryt ab und verdampft zur Trockne. Den Rückstand löst man in wenig absolutem Alkohol und fügt das 2—3fache Volum Essigäther hinzu, filtrirt vom Niederschlag ab und dunstet zur Trockne ein. Wiederholt man diese Operation etwa 3mal, so ist der salpetersaure Baryt

völlig entfernt. — Man achte darauf, dass man bei der Fällung des Harnstoffs mit salpetersaurem Quecksilberoxyd die Neutralisation mit einem Barytwasser, das frei von kohlensaurem Baryt, ausführt. Gelangt kohlensaurer Baryt in den Harnstoff-Quecksilberniederschlag, so wird bei der Behandlung mit Schwefelwasserstoff derselbe in Schwefelbaryum und Mehrfach-Schwefelbaryum verwandelt. Beim Verdrängen des überschüssigen Schwefelwasserstoffes durch Luft kann letzteres zu unterschwefligsaurem Baryt oxydirt werden und Fehler bedingen. Vertreibt man den Schwefelwasserstoff durch einen raschen Kohlensäurestrom, so ist dieser Fehler nicht zu fürchten, da selbst Mehrfach-Schwefelbaryum durch viel Kohlensäure in kohlensauren Baryt übergeführt wird. Ich habe meistens durch einen Luftstrom den Schwefelwasserstoff vertrieben.

Die unten angegebenen Harnstoffmengen wurden in 250 C.-Ctm. H_2O gelöst und, wie oben angegeben, isolirt. Der in langen Nadeln krystallisirte Harnstoff wurde in Glasschalen nach hinreichendem Stehen im Exsiccator gewogen und stets auf Barytfreiheit geprüft.

				Absoluter Verlust
1.	0,1696 Grm. $\overset{+}{U}$	gab 0,1662 Grm.	= 97,9 pCt.	— 0,0034 Grm.
2.	0,1810 Grm. $\overset{+}{U}$	gab 0,1800 Grm.	= 99,0 pCt.	— 0,0010 Grm.
3.	0,1757 Grm. $\overset{+}{U}$	gab 0,1750 Grm.	= 99,6 pCt.	— 0,0007 Grm.
4.	0,1697 Grm. $\overset{+}{U}$	gab 0,1664 Grm.	= 98,0 pCt.	— 0,0033 Grm.
5.	0,1744 Grm. $\overset{+}{U}$	gab 0,1731 Grm.	= 99,2 pCt.	— 0,0013 Grm.
			Im Mittel = 98,5 pCt.	— 0,0019 Grm.

Hatte ich mich so überzeugt, dass bei dieser Darstellungsweise des Harnstoffs aus wässrigen Lösungen keine erheblichen Fehlerquellen vorhanden waren, so untersuchte ich jetzt, ob ich im Stande war, kleine Harnstoffmengen aus thierischen Geweben zu isoliren. Als vermuthlich harnstofffreies Material wählte ich Hühnereier.

Wiedergewinnung des Harnstoffs aus Hühnereiern.

Das Eiweiss wird durch Alkohol coagulirt, nach 12stündigem Stehen abfiltrirt und das Filtrat zur Syrupconsistenz eingeengt. Ich erinnere hier nochmals daran, dass ich in allen Fällen das Abdampfen bei einer 75° nie übersteigenden Temperatur vorgenommen habe. Der Rückstand wird mit warmem Wasser aufgenommen und mit basisch essigsaurem Blei versetzt. Da eine zähe, unfiltrirbare Flüssigkeit erhalten wurde, wird eine sog. Klärung vorgenommen. Es wird etwas schwefelsaure Thonerde zugesetzt, dann Barytwasser, so lange noch ein Niederschlag entstand,

und nun Kohlensäure eingeleitet. Es wurde so eine leicht filtrirbare Flüssigkeit erzielt. Aus dieser wird, wie oben angegeben, der Harnstoff mit salpetersaurem Quecksilberoxyd nebst Neutralisation der Säure mit Barytwasser gefällt und der Niederschlag zur völligen Entfernung der Alkalien gut ausgewaschen. Der schliesslich erhaltene Harnstoff wird mit Petroleumäther von Fett befreit. — Ich überzeugte mich, dass ich bei diesem Verfahren in je 2—4 Eiern zu keinem in Betracht kommenden Rückstand gelangte. Salpetersaures Quecksilberoxyd gab allerdings stets schwache Fällung, das schliessliche Darstellungsresultat bestand aber immer nur in Spuren undefinirbarer Substanz.

Jetzt setzte ich zu je zwei Eiern

1. 0,0054 Grm. Harnstoff,
2. 0,0019 „ „

In 1 wurden schöne, lange Harnstoffnadeln dargestellt, in 2 nur sehr wenige, aber doch makroskopisch noch gut wahrnehmbare. Im Grunde der Schalen befand sich etwas ölige Substanz.

Wie charakterisirt man so kleine Harnstoffmengen?

Bekanntlich gelingt die Darstellung der oxalsauren und salpetersauren Verbindung noch mit sehr kleinen Mengen. Ausser den in Hoppe-Seyler's Handbuch der physiologisch- und pathologisch-chemischen Analyse angegebenen Prüfungsweisen sind noch folgende Arten, besonders wenn man Verwechselung mit salpetersaurem Baryt oder salpetersauren Alkalien fürchtet, ganz anwendbar. Harnstoff ist in Chloroform unlöslich. Ueberschichtet man Harnstoffkrystalle unter dem Mikroskop mit einer Lösung von Brom in Chloroform, so sieht man in schönster Weise an den Krystallen die Gasblasen sich entwickeln. Salpetersaures Ammon würde natürlich die gleiche Reaction geben. Um Krystalle von salpetersaurem Ammon neben Harnstoffkrystallen zu erkennen, überschichtet man dieselben mit einer Lösung von Platinchlorid in Essigäther, in dem beide unlöslich sind. Die Krystalle des salpetersauren Ammons gehen hierbei ohne Aenderung der Form in gelbe Pseudomorphosen von Platinsalmiak über. Salpetersaures Natron und salpetersaures Kali verhalten sich natürlich ebenso.

Die in 1 gewonnenen Krystalle werden in etwas Wasser gelöst und auf mehreren Objectträgern Krystallisationen erzeugt. In zweien werden die salpetersaure und oxalsaure Verbindung dargestellt. Die dritte wird mit platinchloridhaltigem Essigäther überschichtet. Es blieben alle Krystalle farblos. Die vierte Probe wird mit Bromchlo-

roformlösung überschichtet. Es entwickelten sich an allen Krystallen Gasblasen.

Wiedergewinnung des Harnstoffs aus Rinderblut.

Es wurde die Darstellung ganz wie oben bei der aus Hühnereiern ausgeführt, nur fiel hier die Klärung fort. Die gewogenen Krystalle wurden auf Ammoniak, Kreatinin, Baryt und Alkalien untersucht und davon frei gefunden.

Es wurden je 50 C.-Ctm. Rindsblut auf ihren Harnstoffgehalt untersucht und gefunden

in a) 0,0162 Grm. Harnstoff
b) 0,0150 „ „

im Mittel 0,0156 Grm. Harnstoff = 0,031 pCt.

Zu 2 weiteren Portionen desselben Blutes von ebenfalls je 50 C.-Ctm. wurden zugesetzt

in c) 0,0867 Grm. Harnstoff
d) 0,0410 „ „

Es wurden gefunden

in c) 0,1014 Grm. Harnstoff
d) 0,0553 „ „

Es waren also wiedergewonnen

in c) 0,0858 Grm. = 98,9 pCt.
d) 0,0397 „ = 96,8 „

Leider gelangt man nach dieser Methode nicht immer zum Ziel. Weder bei Schweineblut noch Hundeblut gelingt es in allen Fällen, zu krystallisirtem Harnstoff zu gelangen. Man erhält oft einen öligen, selbst nach langem Stehen nicht krystallisirenden Rückstand. Es gelingt jedoch stets, den Harnstoff krystallinisch darzustellen, wenn man das Eiweiss durch Aufkochen unter Säurezusatz entfernt. Hierbei gehen die Substanzen, welche den Harnstoff an der Krystallisation verhindern, ins Coagulum über. Ob durch das Aufkochen behufs Coagulation ein Verlust an Harnstoff bedingt wird, habe ich nicht untersucht.

Selbst wenn man das Eiweiss durch Erhitzen fortschafft, gelingt es nicht immer, den Harnstoff völlig zu reinigen. Es sind ihm meist etwas färbende Materien und manches Mal etwas anders krystallisirende Substanzen beigemengt, so dass eine directe Wägung unzulässig wäre. Hier macht sich die Nothwendigkeit, noch eine weitere Trennung vorzunehmen, geltend und führt man ihn behufs Wägung am besten in die salpetersaure Verbindung über. Man löst die Krystalle in möglichst wenig Wasser, setzt etwas starke abgekühlte Salpeter-

säure hinzu, lässt im Eisschrank abstehen, saugt die Mutterlauge mit einer Pipette ab und wäscht die Krystalle mit etwas Salpetersäure nach. Die noch feuchten Krystalle lässt man in einem mit Natronkalk und Schwefelsäure beschickten Exsiccator bis zum constanten Gewicht stehen. Die Fehlergrösse dieses Verfahrens zeigen folgende Beispiele.

1. 0,0661 Grm. Harnstoff so behandelt gaben

0,1253 Grm. $HNO_3\overset{+}{U}$ = 0,0611 Grm. $\overset{+}{U}$

Verlust = 0,0050 „ $\overset{+}{U}$

2. 0,0776 Grm. $\overset{+}{U}$ gaben

0,1518 Grm. $HNO_3\overset{+}{U}$ = 0,0740 Grm. $\overset{+}{U}$

Verlust = 0,0036 „ $\overset{+}{U}$

3. 0,0906 Grm. $\overset{+}{U}$ gaben

0,1767 Grm. $HNO_3\overset{+}{U}$ = 0,0862 Grm. $\overset{+}{U}$

Verlust = 0,0044 „ $\overset{+}{U}$

Mutterlauge 0,3 C.-Ctm.

4. 0,1002 Grm. $\overset{+}{U}$ gaben

0,1814 Grm. $HNO_3\overset{+}{U}$ = 0,0885 Grm. $\overset{+}{U}$

Verlust = 0,0117 „ $\overset{+}{U}$

Mutterlauge 1,1 C.-Ctm.

Durch die Löslichkeit des salpetersauren Harnstoffs wurde ein Verlust von Harnstoff, der für 1 C.-Ctm. Mutterlauge ca. 0,01 Grm. beträgt, bedingt.

Fällung des Harnstoffs mit Oxalsäure.

Der oxalsaure Harnstoff ist bekanntlich in Wasser viel leichter löslich, wie in absolutem Alkohol oder einem Gemisch von Aether und Alkohol. Ich löste den Harnstoff in möglichst wenig absolutem Alkohol und versetzte ihn mit einer Mischung, die aus 10 C.-Ctm. Essigäther und 5 C.-Ctm. alkoholischer Oxalsäurelösung bestand. Die Fällung stand 2 Stunden auf Eis. Sie wurde dann auf gewogenem Filter mit einer Mischung von 2 Theilen Essigäther und 1 Theil Alkohol zur Entfernung der überschüssigen Oxalsäure gewaschen und bei 60° getrocknet.

1. 0,2473 Grm. $\overset{+}{U}$ gaben

0,3837 Grm. oxalsauren Harnstoff = 0,2019 Grm. $\overset{+}{U}$

Verlust = 0,0454 „ $\overset{+}{U}$

2. 0,3648 Grm. $\overset{+}{U}$ gaben

0,5792 Grm. oxalsauren Harnstoff = 0,3048 Grm. $\overset{+}{U}$

Verlust = 0,0600 „ $\overset{+}{U}$

Die Verluste sind viel beträchtlicher, wie bei der Fällung mit Salpetersäure, die entschieden den Vorzug verdient. Man hat bei der Fällung mit Oxalsäure überdies den Nachtheil, dass kaum anzugeben ist, wann die überschüssige Oxalsäure entfernt ist, während die überschüssige Salpetersäure so leicht durch Stehen über Natronkalk sich fortschaffen lässt.

Bestimmung des Harnstoffs in den Durchleitungsversuchen.

Bei derartigen Versuchen erschien eine jedesmalige Isolirung des Harnstoffs nicht zweckmässig, weil zu umständlich. Das vielmalige Abdampfen bei niederer Temperatur ist ausserordentlich zeitraubend. Es musste hier, da es sich nur um Differenzbestimmungen handelte, einer indirecten Bestimmungsmethode der Vorzug gegeben werden und benutzte ich das combinirte Liebig-Bunsen'sche Verfahren, wie es zuerst von Munk[1]) angewandt ist.

Die Fehlerquellen dieser Methode sind bereits von Munk besprochen und geprüft. Ich habe oben die Beweise für die Genauigkeit der Liebig'schen Fällungsmethode beigebracht. Die nach dem combinirten Liebig-Bunsen'schen Verfahren erhaltenen Harnstoffzahlen können zu hoch, nicht zu klein sein. Ich habe die Bunsen'sche Methode mit der Modification benutzt, dass ich den erhaltenen kohlensauren Baryt nicht gewichtlich bestimmt, sondern ihn durch Säuren zersetzt und die entwickelte Kohlensäure gasometrisch gemessen habe. Diese Modification erspart viel Zeit, gibt ausserordentlich scharfe Resultate und macht es ganz gleichgültig, in welchem Grade die Röhren beim Erhitzen angegriffen werden. Allerdings hat man zur Ausführung dieses Verfahrens eine Pflüger'sche Gaspumpe nöthig. Man verfährt dabei folgendermaassen.

Man verbindet mit der Pflüger'schen Pumpe einen Recipienten, in den eine hinreichende Quantität concentrirter Citronensäurelösung eingebracht worden, und an den die Röhre, in welcher der kohlensäure Baryt sich befindet, luftdicht durch ein Kautschukrohr angesetzt, doch derart, dass sie anfangs mit Recipienten und Pumpe nicht communicirt, sondern durch einen Hahn abgesperrt ist. Nun wird Pumpe und Recipient evacuirt und durch Drehen des Hahnes

1) Pflüger's Archiv. Bd. 11. S. 100.

die Citronensäure in die Röhre geleitet, um die Kohlensäure in Freiheit zu setzen. Man führt dies langsam aus, damit das heftig entweichende Ammoniak von der Citronensäure gebunden wird. Nun wird wieder evacuirt und das Rohr erwärmt. Die Röhren müssen in geneigter Stellung erhitzt worden sein, damit in der Spitze, die behufs Ansatz an die Pumpe abgesprengt wird, sich kein kohlensaurer Baryt findet.

Zuerst überzeugte ich mich von der Genauigkeit, mit der bei diesem Verfahren die Kohlensäure in reinem kohlensauren Baryt bestimmt werden kann. Dann setzte ich dem kohlensauren Baryt einige Decigramm salpetersauren Baryt hinzu, der ja immer in den Lösungen, in denen der Harnstoff nach Bunsen's Methode bestimmt wird, vorhanden ist. Wie zu erwarten, beeinflusst der salpetersaure Baryt die Kohlensäurebestimmung nicht. Die concentrirte Citronensäure ist selbst beim Erwärmen ihrer geringen Avidität wegen im Vergleich zu derjenigen der Salpetersäure nicht im Stande letztere in Freiheit zu setzen.

Gasometrische Bestimmung der CO_2 in $BaCO_3$.

$BaCO_3$ in Grm.	Darin CO_2 berechnet in C.-Ctm. bei 0° u. 1 M.	Gefunden CO_2 in C.-Ctm. bei 0° u. 1 M.	Berechnet CO_2 in Grm.	Gefunden CO_2 in Grm.	Absoluter Fehler der CO_2-Bestimmung in Grm
0,1120	9,65	9,45	0,0250	0,0245	— 0,0005
0,1158	9,96	9,89	0,0258	0,0256	— 0,0002
0,1017	8,76	8,73	0,0227	0,0226	— 0,0001
0,0955	8,18	8,09	0,0212	0,0209	— 0,0003
Bestimmung der CO_2 in $BaCO_3$ + $Ba2NO_3$.					
0,0737	6,33	6,37	0,0164	0,0165	+ 0,0001
0,1288	11,08	11,08	0,0287	0,0287	0,0
0,0972	8,37	8,36	0,0217	0,0216	— 0,0001

Bestimmung des $\overset{+}{U}$ aus der CO_2 nach dem Erhitzen mit ammoniak. Chlorbaryumlösung.

Gewicht des $\overset{+}{U}$	Darin CO_2 berechnet in C.-Ctm. bei 0° u. 1 M.	Darin CO_2 gefunden in C.-Ctm. etc.	$\overset{+}{U}$ gefunden in Grm.	Fehler in Grm.
0,0714	20,17	20,24	0,0716	+ 0,0002

Ich habe bei den unten folgenden Durchleitungsversuchen den Harnstoff also folgendermaassen bestimmt. Es wurden 100 C.-Ctm. Blut mit dem 5fachen Volum absoluten Alkohols versetzt, nach 12-stündigem Stehen die Flüssigkeit vom Niederschlag abfiltrirt und

eingedunstet. Der Rückstand wurde mit warmem Wasser aufgenommen und, da die Flüssigkeit ausserordentlich schwer filtrirte, eine Klärung vorgenommen, indem etwas Alaunlösung, dann Barytwasser im Ueberschuss zugefügt und CO_2 bis zur sauren Reaction eingeleitet wurde. Es wird vom Niederschlag abfiltrirt, was jetzt sehr schnell ausführbar, und im Filtrat der Harnstoff mit salpetersaurem Quecksilberoxyd gefällt. Dieser Niederschlag wird gut ausgewaschen, mit H_2S zerlegt und der überschüssige H_2S durch einen raschen Luftstrom verdrängt. Es wird Barytwasser bis zur alkalischen Reaction zugefügt und CO_2 durchgeleitet, vom Niederschlag abfiltrirt und eingedunstet. Der Rückstand wird mit etwas Wasser aufgenommen, filtrirt und auf ein bestimmtes Volum, gewöhnlich 25 C.-Ctm., gebracht, von welchem ein aliquoter Theil mit ammoniakalischer Chlorbaryumlösung im zugeschmolzenen Rohr erhitzt und die im entstandenen kohlensauren Baryt enthaltene Kohlensäure gasometrisch bestimmt wird. Die Röhreninhalte waren nach dem Erhitzen fast immer wasserhell, selten von einem ganz leicht gelblichen Ton.

II. Methode der Durchleitung.

Wenn wir die einzelnen Organe durch einen künstlichen Blutstrom lebend erhalten wollen, müssen wir die Bedingungen möglichst denen des normalen Kreislaufs gleich zu machen suchen. In erster Linie muss der Blutstrom hinreichend schnell sein. Die Durchleitungsmethode von Bunge und Schmiedeberg, bei der das venöse Blut durch Schütteln im Ballon wieder arterialisirt wurde, entsprach noch nicht genug der Anforderung eines möglichst continuirlichen Blutstroms. Nur wenn sehr grosse Blutquantitäten zum Versuch benutzt werden, so dass sie successive arterialisirt werden können, sind die Pausen, in denen der Blutstrom unterbrochen wird, relativ kurz. Die Anwendung sehr grosser Blutmengen ist aber für die Fälle, wo auf Bildung einer Substanz aus einer procentischen Bestimmung geschlossen werden soll, unvortheilhaft. Hier ist es zweckentsprechender, eine kleinere Blutmasse das Organ häufiger passiren zu lassen. — Ich wendete daher eine andere Art, das Blut wieder arteriell zu machen, an. Das aus der Vene ausfliessende Blut lief in eine etwa 2 Liter fassende Wulff'sche Flasche, die 2 Tubuli oben und einen am Boden besass. In den einen oberen Tubulus war ein Scheidetrichter eingesetzt, durch welchen das venöse Blut in die Flasche gelangte. Der andere obere Tubulus war durch ein Glasrohr mit dem Tubulus einer ebenso grossen Wulff'schen Flasche

verbunden, deren zweiter oberer Tubulus offen blieb. In den am Boden befindlichen Tubulus der ersten Flasche waren zwei Röhren eingesetzt. In die eine konnte ein regulirbarer, von einem Wassergebläse gelieferter Luftstrom eingetrieben werden. Die andere Röhre stand durch einen Schlauch in Communication mit dem Reservoir, aus dem das Blut in das Organ geleitet wurde. Letztere Communication war durch eine Klemme geschlossen. — Das aus der Vene durch den Scheidetrichter in die erste Wulff'sche Flasche fliessende Blut begegnete dem am Boden eintretenden Luftstrom und wurde sofort wieder arteriell. Durch den raschen, das Blut passirenden Luftstrom schäumt es oft recht stark. Der sich bildende Schaum tritt durch das Glasrohr zum Theil in die zweite Flasche über. Sollte das Blutreservoir, aus dem das Blut ins Organ geleitet wurde, wieder gefüllt werden, so wurden alle Communicationen der beiden Wulff'schen Flaschen nach aussen geschlossen und die Schlauchverbindung nach dem Reservoir geöffnet. Durch den fortgehenden Luftstrom tritt sehr schnell in den Flaschen Ueberdruck ein, durch welchen das Blut durch die am Boden befindliche Schlauchcommunication ins Reservoir übertrat, um von hier aufs Neue ins Organ geleitet zu werden. Diese Anordnungsweise erleichtert die Ausführung einer Durchblutung bedeutend, denn man hat nur rechtzeitig die entsprechenden Communicationen zu schliessen oder zu öffnen, macht die Zeit, während deren der durchs Organ fliessende Strom unterbrochen werden muss, äusserst kurz und ermöglicht dadurch bedeutend grössere Blutmengen, wie früher ausführbar, das Organ passiren zu lassen. Es ist mir bei dieser Versuchsanordnung gelungen, innerhalb 5½ Stunden 52 Liter Blut durch den hinteren Theil eines kleinen Hundes strömen zu lassen. Ich bemerke ferner, dass sowohl Blut wie Organe immer auf Körpertemperatur erwärmt waren.

III. Versuche am Thier und Durchblutungen isolirter Organe.

Meine am Huhn und der Schlange über die Beziehung der Niere zur Harnsäurebildung angestellten Versuche hatten bereits unzweideutig bewiesen, dass bei diesen Thieren sehr erhebliche Quantitäten von Harnsäure nach völliger Ausschaltung der Nieren entstehen. Ohne in Abrede stellen zu wollen, dass eine geringe Harnsäuremenge auch aus dem Stoffwechsel der Niere hervorgehen könne, musste die Anschauung Zalesky's, welcher der Niere die harnsäurebildende Function fast ausschliesslich zugewiesen, als widerlegt betrachtet werden. War es ja doch wenig wahrscheinlich, dass die Nieren

zwar normaler Weise der hauptsächlichste Harnsäureproductionsort seien, beim nephrotomirten Thier hingegen der Ausfall der Nierenfunction durch energisches Vicariren anderer Organe ausgeglichen wurde. Die Unabhängigkeit der Bildung der Harnsäure von den Nieren bei Huhn und Schlange steht in guter Uebereinstimmung mit dem Resultat der Untersuchungen, welche über die Beziehung der Harnstoffbildung des Säugers zur Niere angestellt sind, unter welchen die von C. Voit[1]) bei Weitem die vorzüglichste ist. Voit hat den Harnstoff mit salpetersaurem Quecksilber gefällt und als salpetersaure Verbindung gewogen. Durch Messung der Krystallwinkel hat er das gewogene Product als salpetersauren Harnstoff identificirt, aber leider eine chemische Controle, sei es durch CO_2- oder Stickstoffbestimmung, unterlassen. Ohne die Resultate dieses Forschers in Zweifel ziehen zu wollen, hielt ich es dennoch für geboten, mich von dieser wichtigen Thatsache nochmals zu überzeugen, und den erhaltenen Harnstoff auch chemisch auf seine Reinheit zu untersuchen.

Versuch 1.

Exstirpation der Nieren eines Hundes. Einem Hunde von 21 Kgrm. Körpergewicht werden beide Nieren exstirpirt und ihm eine Blutprobe aus der Carotis entzogen. Nach 27 Stunden wird er durch Verbluten getödtet und der Harnstoffgehalt des Blutes wiederum bestimmt.

1. 60 C.-Ctm. des normalen Blutes enthielten 0,0290 Grm $\overset{+}{U}$
   Dieser in Krystallen gewogene $\overset{+}{U}$ gab 7,60 C.-Ctm. CO_2 bei 0 ° und 1 M. = 0,0270 Grm. $\overset{+}{U}$ = 0,045 pCt.
2. 50 C.-Ctm. Blut des nach 27 Stunden entzogenen Blutes gaben 0,116 Grm. krystall. Harnstoff. Hierin CO_2 gefunden:

29,36 C.-Ctm. bei 0 ° und 1 M. = 0,104 Grm. $\overset{+}{U}$ = 0,208 pCt.

Es wurde in diesen Analysen das Eiweiss durch Erhitzen coagulirt und der Harnstoff, wie oben angegeben, dargestellt.

Es hatte also das Blut enthalten:

Zur Zeit der Operation 0,045 pCt. $\overset{+}{U}$
27 Stunden später . . . 0,208 pCt. $\overset{+}{U}$

Dieser Versuch bestätigt die Anschauung, dass beim Säugethier nach Entfernung der Niere eine beträchtliche Production von Harnstoff stattfindet. Es galt jetzt die Durchblutungen der einzelnen Organe zu beginnen.

1) Zeitschrift f. Biologie. Bd. IV. S. 77.

Die meisten Physiologen sind wohl augenblicklich der Ansicht, dass beim Säugethier der Harnstoff ähnlich der Kohlensäure in den verschiedensten Organen entstehen könne. Wie ich es bereits in meiner Arbeit „Ueber die Bildungsstätte der Harnsäure" ausgesprochen, setzte ich ein Gleiches in Bezug auf die Bildung der Harnsäure beim Vogel und der Schlange voraus. Es erschien daher ziemlich gleichgültig, mit welchem Organ begonnen wurde. Trotzdem es festgestellt, dass die Harnstoffbildung nicht an die Nierenfunction geknüpft war, glaubte ich doch am zweckmässigsten mit der Niere zu beginnen, als dem Organ, von dem bereits nachgewiesen, dass es seine Fähigkeit Synthesen zu bewerkstelligen, relativ lange beibehielt. Ich habe von den Harnstoffvorstufen nur kohlensaures und ameisensaures Ammon benutzt, weil ja bei ihnen der Uebergang in Harnstoff als am leichtesten erfolgend, vorausgesetzt werden musste. Es ergab sich also die Frage: Kann die isolirte Niere bei künstlicher Durchblutung kohlensaures Ammon in Harnstoff umwandeln?

Versuch 2.

Durchblutung einer Rindsniere. Die Durchleitung begann 1 1/2 Stunden nach dem Tode des Thieres. Es wurde das Nierenbecken vom Ureter aus mit Kochsalzlösung ausgespült, um etwa vorhandenen Harn zu entfernen. Es wurden zuerst während einer Stunde 4 Liter Blut durch die Niere geführt, um eine gleichmässige Zusammensetzung der gesammten Blutmasse zu erzielen, und sodann die Proben zu Analyse I entnommen. Jetzt wurden dem Blut allmählich 19 C.-Ctm. einer Lösung von kohlensaurem Ammon, die 0,551 Grm NH_3 enthielten, zugesetzt und während 4 Stunden 13 Liter durchgeleitet. Die während der ersten 3 Stunden aus dem Ureter geflossene Flüssigkeit betrug 3 C.-Ctm. und reagirte alkalisch. Sie wurde fortgegossen. Das während der letzten Stunde gebildete Ureterensecret war leicht röthlich gefärbt, betrug 10 C.-Ctm. und wurde dem Blut wieder zugesetzt.

Die circulirende Blutmasse betrug 1500 C.-Ctm. Gewicht der Niere, bei Beginn des Versuchs 500 Grm., am Schluss 900 Grm.

I. Analyse des Blutes bei Beginn der Durchleitung.

100 C.-Ctm. Blut entsprachen 20 C.-Ctm. wässriger $\overset{+}{U}$-Lösung.
10 „ dieser Lösung gaben 5,68 C.-Ctm. CO_2 bei 0° und 1 M.[1])
20 „ entsprachen also 11,36 C.-Ctm. CO_2 = 0,0402 Grm. $\overset{+}{U}$.

1) Die C.-Ctm. CO_2 beziehen sich immer auf 0° und 1 Meter Druck.

II. Analyse des Blutes nach beendeter Durchleitung.

a) 100 C.-Ctm. Blut = 23,25 C.-Ctm. $\overset{+}{U}$-Lösung.
10,80 C.-Ctm. hiervon gaben 5,61 C.-Ctm. CO_2.
23,25 C.-Ctm. entsprachen 12,07 C.-Ctm. CO_2 = 0,0427 Grm. $\overset{+}{U}$.

b) 100 C.-Ctm. Blut = 24,3 C.-Ctm. $\overset{+}{U}$-Lösung.
12,05 C.-Ctm. dieser Lösung gaben 5,11 C.-Ctm. CO_2.
24,3 C.-Ctm. entsprachen also 10,31 C.-Ctm. CO_2 = 0,0365 Grm. $\overset{+}{U}$.

Es hatte das Blut enthalten

vor der Durchleitung — **0,0402** pCt. $\overset{+}{U}$

nach der Durchleitung nach a) 0,0427 pCt.
b) 0,0365 pCt. } Mittel **0,0396** pCt. $\overset{+}{U}$.

Es hatte sich, wie ersichtlich, in diesem Versuch kein Harnstoff gebildet. Das Fundament der Schlussweise, Bildung oder Nichtbildung von Harnstoff aus dem procentischen Gehalt des Blutes an demselben zu ermitteln, bildet die Voraussetzung, dass sich die Zusammensetzung des Blutes während der Durchleitung nicht wesentlich ändert. Es sind in den folgenden Versuchen stets Trockensubstanzbestimmungen des Blutes bei Beginn und am Schluss der Durchleitung ausgeführt, um einen Einblick in die Grösse der Transsudation und Verdunstung, die beide eine Concentration des Blutes bewirken, zu gewinnen und so feststellen zu können, ob durch diese Factoren der Schluss alterirt wird. Bei der Niere kann es fraglich erscheinen, ob eine auf procentische Bestimmung gegründete Beurtheilung statthaft, ob nicht der aus kohlensaurem Ammon eventuell gebildete Harnstoff sofort in die Harnkanälchen übertritt und so trotz gleichbleibenden Harnstoffgehalts des Blutes Harnstoffbildung stattgefunden haben konnte. Hiergegen ist zu bemerken, dass ich die Hauptmenge des aus dem Ureter geflossenen Transsudats dem Blut wieder zugesetzt hatte.

Man könnte noch einen anderen Weg zur Untersuchung der Frage, ob die Niere im Stande ist aus kohlensaurem Ammon Harnstoff zu bilden, einschlagen, was ich auch, doch nicht erfolgreich gethan. Man benutzt von den beiden Nieren eines Thieres eine nebst 1000 C.-Ctm. Blut zum Durchleitungsversuch und bestimmt in der anderen + 1000 C.-Ctm. Blut die Harnstoffmenge, die dann als Quantität des beim Beginn der Durchleitung vorhandenen Harnstoffs der Rechnung zu Grunde gelegt wird. Diese Versuchsanordnung setzt voraus, dass in beiden Nieren eines Thieres nach Ausspülung des

Nierenbeckens gleiche Harnstoffmengen enthalten sind, was nicht immer zutreffen wird, da wir wissen, dass die aus beiden Ureteren ausfliessende Harnmenge keineswegs bei beiden Nieren in gleichen Zeiten die gleiche ist. Es tritt aber bei dieser Bestimmungsweise noch eine analytische Schwierigkeit auf. Wird die Harnstoffbestimmung in 100 C.-Ctm. vorgenommen, so findet eine Multiplication des unvermeidlichen Fehlers mit 15—20 statt. Ein Fehler von 5 Mgrm. gibt hier schon ein Decigramm. Es ist also auch die Methode für ein derartiges Verfahren nicht scharf genug und würde man nur bei einer sehr grossen Anzahl von Versuchen zu sicheren Schlüssen gelangen.

Versuch 3.

Durchblutung der hinteren Hälfte eines Hundes. Ein männlicher Hund wird durch Verbluten getödtet und die hintere Hälfte von der Bauchaorta aus durchblutet. Die Harnblase wird abgebunden.

Es wurden zuerst 3 Liter durchgeführt, dann die Probe zur Analyse I unternommen und mit dem Zusatz des kohlensauren Ammons begonnen.

Es wurden 30 C.-Ctm. der Lösung des kohlensauren Ammons = 0,87 Grm. NH_3 zugefügt.

Die Anzahl der nach Zusatz des kohlensauren Ammons durchgeflossenen Liter betrug 49.

Dauer des Versuchs 5½ Stunden.

Am Schluss der Durchblutung war die Musculatur des rechten Oberschenkels noch völlig reizbar, die des linken hatte ihre Erregbarkeit eine Stunde vor Schluss des Versuchs verloren.

Die circulirende Blutmasse betrug 1500 C.-Ctm.

I. Analyse des Blutes bei Beginn der Durchleitung.

Trockensubstanzbestimmung.

a) 7,8540 Grm. Blut gaben 1,9140 Grm. Trockensubst. = 24,50 pCt.
b) 10,3380 „ „ „ 2,5228 „ „ = 24,40 pCt.

Mittel = 24,45 pCt.

Harnstoffbestimmung.

a) 100 C.-Ctm. Blut = 25,0 C.-Ctm. $\dot{U}$-Lösung, die 4,19 C.-Ctm. CO_2 gab = 0,0147 $\dot{\dot{U}}$.

b) 100 C.-Ctm. Blut = 25,0 C.-Ctm. $\dot{U}$-Lösung, die 3,79 C.-Ctm. CO_2 gab = 0,0134 $\dot{\dot{U}}$.

II. Analyse des Blutes am Schluss der Durchleitung.

Trockensubstanzbestimmung.

a) 12,8603 Grm. Blut gaben 3,1623 Grm. Trockensubst. = 24,59 pCt.
b) 14,7993 „ „ „ 3,6401 „ „ = 24,59 pCt.

Harnstoffbestimmung.

100 C.-Ctm. Blut = 25,0 C.-Ctm. $\overset{+}{U}$-Lösung, die 3,87 C.-Ctm. CO_2 gab = 0,0137 $\overset{+}{U}$.

Es enthielt das Blut

vor der Durchleitung nach . . a) 0,0147 pCt. $\overset{+}{U}$
b) 0,0134 pCt. $\overset{+}{U}$

im Mittel **0,0140** pCt. $\overset{+}{U}$

nach der Durchleitung . . . . . **0,0137** pCt. $\overset{+}{U}$.

Versuch 4.

Durchblutung der hinteren Hälfte eines Hundes. Es wurden einem grossen Hunde 800 C.-Ctm. Blut entzogen. Ein kleiner Hund wird durch Verbluten getödtet und sein Blut mit den 800 C.-Ctm. Blut zur Durchleitung benutzt. Die Anordnung war dieselbe wie im vorigen Versuch.

Es werden erst 4 Liter durchgeleitet, dann das Blut zur Analyse I entnommen und mit dem Zusatz von kohlensaurem Ammon begonnen.

Kohlensaures Ammon zugesetzt 12 C.-Ctm. = 0,348 Grm. NH_3.

Circulirende Blutmasse 1100 C.-Ctm.

Nach Beginn des Ammoniakzusatzes wurden durchgeleitet 40 Liter.

Dauer der Durchleitung $4^3/_4$ Stunden.

Während der ersten 4 Stunden machten die Beine spontan Bewegungen, offenbar durch Reizung vom Rückenmark aus. Am Schluss des Versuches war die Erregbarkeit völlig erhalten. Stiess man eine Elektrode ins Rückenmark und setzte die andere aufs Bein auf, so erhielt man Tetanus. Ein Theil des Rückenmarks war ebenfalls noch vital, denn Reizung eines Beines verursachte Zuckung des anderen. Am Schluss des Versuches waren die Muskeln stark ödematös.

I. Analyse des Blutes bei Beginn der Durchleitung.

Trockensubstanzbestimmung.

a) 4,9064 Grm. Blut gaben 1,0729 Grm. Trockensubst. = 21,87 pCt.
b) 9,3850 „ „ „ 2,0624 „ „ = 21,97 pCt.

Mittel = 21,92 pCt.

Harnstoffbestimmung.

a) 100 C.-Ctm. Blut = 25,0 C.-Ctm. $\overset{+}{U}$-Lösung.
11,5 „ derselben gaben 5,0 C.-Ctm. CO_2.
25,0 „ entsprachen also 10,87 „ $CO_2 = 0{,}0384\ \overset{+}{U}$

b) 100 C.-Ctm. Blut = 25,0 C.-Ctm. $\overset{+}{U}$-Lösung.
13,5 „ derselben gaben 5,85 C.-Ctm. CO_2.
25,0 „ entsprachen also 10,83 „ $CO_2 = 0{,}0383\ \overset{+}{U}$

II. Analyse des Blutes nach beendeter Durchleitung.

Trockensubstanzbestimmung.

a) 11,9756 Grm. Blut gaben 3,0803 Grm. Trockensubst. = 25,72 pCt.
b) 8,2705 „ „ „ 2,1272 „ „ = 25,72 pCt.

Harnstoffbestimmung.

100 C.-Ctm. Blut = 25,0 C.-Ctm. $\overset{+}{U}$-Lösung.
13,0 „ derselben gaben 5,49 C.-Ctm. CO_2.
25,0 „ entsprachen . . . 10,55 „ $CO_2 = 0{,}0372\ \overset{+}{U}$

Es enthielt das Blut

vor der Durchleitung . . . **0,0384** pCt. $\overset{+}{U}$

0,0383 pCt. $\overset{-}{U}$

nach der Durchleitung . . **0,0372** pCt. $\overset{+}{U}$

Diese beiden Versuche, von denen der letzte besonders gelungen ist, zeigen unzweideutig, dass der Muskel ebenso wie die Niere nicht im Stande ist, bei der Durchleitung aus Kohlensäure und Ammoniak Harnstoff zu bilden. Viel anschaulicher wie bei der Niere sehen wir beim Muskel seine Lebenseigenschaften sich 5 Stunden lang bei der Durchblutung ausgezeichnet forterhalten, und dennoch findet keine nachweisbare Harnstoffbildung statt. Eine ganze Reihe physiologischer Thatsachen, auf die einzugehen hier nicht der Ort, sprechen ebenfalls dafür, dass der Stoffwechsel des Muskels in keiner oder nur sehr entfernter Beziehung zur Harnstoffbildung steht und befindet sich das gewonnene Resultat mit diesen in guter Uebereinstimmung.

Die vorigen Versuche geben gleichzeitig einen Maassstab für die Genauigkeit der Methode. Sie zeigen, dass es sehr gut möglich, auf Bildung oder Nichtbildung von Harnstoff aus der procentischen Bestimmung desselben zu schliessen. Anfangs erschien mir dies zweifelhaft. War doch nichts über die Grösse der Transsudation bei Durchleitung von Organen bekannt. Die in normalen Verhältnissen

hierüber gewonnenen Resultate konnten, weil es sich um defibrinirtes Blut handelte, auf Durchleitungen keine Anwendung finden. Ferner musste die Arterialisation des Blutes durch einen Luftstrom ebenfalls die Concentrationsverhältnisse ändern, denn die für niedere Temperatur mit Wasserdampf gesättigte Luft musste bei ihrem Durchstreichen durch das warme Blut demselben Wasser entziehen. Um den Einfluss dieser beiden Factoren, der Transsudation und der Wasserverdunstung, beurtheilen zu können, sind die Trockensubstanzbestimmungen ausgeführt. Die beiden letzten Versuche zeigen, dass die Zunahme der Trockensubstanz keine erhebliche ist, denn in Versuch 3 betrug dieselbe 0,14 pCt., in Versuch 4 3,80 pCt.

Bildete weder die Niere noch der Muskel aus kohlensaurem Ammon Harnstoff, so musste jetzt die Leber daraufhin untersucht werden. Eine Reihe von Versuchen hatte mir gezeigt, dass es nicht zweckmässig ist, Leber und Blut demselben Thier zu entnehmen. Zur Durchleitung brauchte ich ca. 1000 C.-Ctm. Blut. Die Leber eines Hundes, der so viel Blut liefert, ist für den Versuch zu gross. Es wurde daher die zu durchblutende Leber einem kleinen Hunde entnommen und sein Blut mit dem von einem anderen gewonnenen vereinigt benutzt. Das Blut wurde stets in die Porta eingeleitet und aus der Cava oberhalb des Zwerchfells wieder aufgefangen. Die Arteria hepatica war geschlossen. Die Leber wurde stets in Verbindung mit dem Zwerchfell gelassen. Leider lässt sich bei der Leber der Grad, in dem sie ihre Lebenseigenschaften im Durchblutungsversuch bewahrt, äusserlich nicht beurtheilen. Beim Muskel beweist die Zuckung seine Vitalität, bei der Niere sehen wir wenigstens die rhythmischen Contractionen des Ureter — nur die Leber lässt nichts über ihr Leben oder ihren Tod erkennen.

Versuch 5.

Durchblutung der Leber eines Hundes. Es wurde einem grossen Hunde Blut entzogen und die Leber eines kleinen Hundes zum Versuch benutzt. Die Durchleitung begann 15 Min. nach dem Tode des Thieres. Die gesammte Blutmasse von 1250 C.-Ctm. wurde 3mal durch die Leber geleitet, hierauf die Probe (250 C.-Ctm.) zu Analyse I entnommen und mit dem Zusatz von kohlensaurem Ammon begonnen.

Die restirende Blutmasse von 1000 C.-Ctm. wurde während 3¾ Stunden 20mal durch die Leber geleitet. Kohlensaures Ammon zugesetzt 6 C.-Ctm. = 0,16 Grm. NH_3. Am Schluss des Versuches

war die Leber hart und schwärzlich braun gefärbt. Sie wog nach beendeter Durchleitung bluthaltig 400 Grm.

Das Blut floss bei einem Druck von ca. 50 Mm. Hg im continuirlichen Strahl.

I. Analyse des Blutes bei Beginn der Durchleitung.

Trockensubstanzbestimmung.

a) 7,2169 Grm. Blut gaben 1,4552 Grm. Trockensubst. = 20,16 pCt.
b) 4,5863 „ „ „ 0,9212 „ „ = 20,09 „

Mittel = 20,13 pCt.

Harnstoffbestimmung.

a) 100 C.-Ctm. Blut = 25,0 C.-Ctm. $\overset{+}{U}$-Lösung.
12,2 „ derselben gaben 6,33 C.-Ctm. CO_2
25,0 „ entsprachen 12,91 C.-Ctm. CO_2
= 0,0456 Grm. $\overset{+}{U}$

b) 100 C.-Ctm. Blut = 25,0 C.-Ctm. $\overset{+}{U}$-Lösung.
12,8 „ derselben gaben 6,49 C.-Ctm. CO_2
25,0 „ entsprachen 12,68 C.-Ctm. CO_2
= 0,0448 Grm. $\overset{+}{U}$

II. Analyse des Blutes am Schluss des Versuches.

Trockensubstanzbestimmung.

a) 7,5357 Grm. Blut gaben 1,5313 Grm. Trockensubst. = 20,32 pCt.
b) 7,0220 „ „ „ 1,4246 „ „ = 20,29 „

Mittel = 20,31 pCt.

Harnstoffbestimmung.

a) 100 C.-Ctm. Blut = 25,0 C.-Ctm. $\overset{+}{U}$-Lösung.
10,8 „ derselben gaben 9,83 C.-Ctm. CO_2
25,0 „ entsprachen 23,10 C.-Ctm. CO_2
= 0,0815 Grm. $\overset{+}{U}$

b) 100 C.-Ctm. Blut = 25,0 C.-Ctm. $\overset{+}{U}$-Lösung.
14,5 „ derselben gaben 13,09 C.-Ctm. CO_2
25,0 „ entsprachen 22,93 C.-Ctm. CO_2
= 0,0809 Grm. $\overset{+}{U}$

Es hatte das Blut enthalten

vor der Durchleitung nach a) 0,0456 pCt. $\overset{+}{U}$
b) 0,0448 „ $\overset{+}{U}$

im Mittel = **0,0452** pCt. $\overset{+}{U}$

nach der Durchleitung nach a) 0,0815 pCt. $\overset{+}{U}$
b) 0,0809 „ $\overset{+}{U}$

im Mittel = **0,0812** pCt. $\overset{+}{U}$

Die Trockensubstanz hatte nur um 0,18 pCt. zugenommen.

Es war nach diesem Versuchsergebniss in hohem Grade wahrscheinlich, dass in der Leber eine Bildung von Harnstoff und kohlensaurem Ammon stattgefunden. Der Harnstoffgehalt des Blutes hatte um 0,036 pCt. zugenommen, was einer Steigerung um 79,6 pCt. des ursprünglichen Harnstoffgehalts entsprach und für die circulirende Blutmasse von 1000 C.-Ctm. eine Mehrbildung von 0,36 Grm. Harnstoff ergab. Der nächste Versuch sollte lehren, wie lange diese Harnstoffbildung anhielt und wie sie sich auf die verschiedenen Zeiten der Durchleitung vertheilte, um hiernach die zweckmässigste Durchleitungsdauer bemessen zu können.

Versuch 6.

Durchblutung der Leber eines Hundes. Es wurde ein kleiner Hund zum Versuch benutzt und Blut von einem grossen hinzugenommen. Die Durchleitung begann 20 Min. nach dem Tode des Thieres.

Die 950 C.-Ctm. betragende Blutmasse durchströmte 1 mal die Leber, dann werden 150 C.-Ctm. zu Analyse I entnommen.

Die restirende Blutmasse von 800 C.-Ctm. wird während 3 Stunden 25 mal durch die Leber geführt und 125 C.-Ctm. zur Analyse II entnommen. Innerhalb dieser Zeit waren dem Blut 20 C.-Ctm. ameisensaures Ammon, die 0,1978 Grm. NH_3 enthielten, allmählich zugefügt.

Es wird das Blut ohne weiteren Ammoniakzusatz innerhalb 2 Stunden noch 26 mal durch die Leber geführt.

Das Blut floss bei einem Druck von ca. 15 Mm. Hg im Strahl aus der Vene. Die Leber blieb bis zum Schluss des Versuchs weich und normal gefärbt, nur während der letzten 2 Stunden bildeten sich einige dunkler gefärbte Stellen.

Die Leber wog bluthaltig am Schluss des Versuches 350 Grm.

I. Analyse des Blutes bei Beginn der Durchleitung.

Trockensubstanzbestimmung.

6,0751 Grm. Blut gaben 1,4562 Grm. Trockensubstanz = 23,97 pCt.

Harnstoffbestimmung.

100 C.-Ctm. Blut = 25,0 C.-Ctm. $\overset{+}{U}$-Lösung.

a) 11,5 C.-Ctm. derselben gaben 7,00 C.-Ctm. CO_2
b) 11,5 „ „ „ 7,07 „ „

25,0 C.-Ctm. entsprachen nach a) 15,19 C.-Ctm. CO_2 = 0,0536 Grm. $\overset{+}{U}$

b) 15,34 „ „ = 0,0541 „ $\overset{+}{U}$

II. Analyse des Blutes nach 3stündiger Durchleitung.

Trockensubstanzbestimmung.

4,9886 Grm. Blut gaben 1,2205 Grm. Trockensubstanz = 24,46 pCt.

Harnstoffbestimmung.

100 C.-Ctm. Blut = 25,0 C.-Ctm. $\overset{+}{U}$-Lösung.

a) 11,75 C.-Ctm. derselben gaben 15,77 C.-Ctm. CO_2

b) 11,50 „ „ „ 15,19 „ „

25,00 „ entsprachen nach a) 33,59 „ „ = 0,1186 Grm. $\overset{+}{U}$

b) 33,11 „ „ = 0,1169 „ $\overset{+}{U}$

III. Analyse des Blutes nach 5stündiger Durchleitung.

Trockensubstanzbestimmung.

a) 7,8836 Grm. Blut gaben 1,9799 Grm. Trockensubst. = 24,99 pCt.

b) 7,0129 „ „ „ 1,7598 „ „ = 25,09 „

Mittel = 25,04 pCt.

Harnstoffbestimmung.

100 C.-Ctm. Blut = 25,0 C.-Ctm. $\overset{+}{U}$-Lösung.

a) 11,0 C.-Ctm. derselben gaben 14,66 C.-Ctm. CO_2

b) 12,0 „ „ „ 17,44 „ „

25,0 „ entsprachen nach a) 34,72 „ „ = 0,1226 Grm. $\overset{+}{U}$

b) 36,27 „ „ = 0,1280 „ $\overset{+}{U}$

Es hatte das Blut erhalten

vor der Durchleitung nach a) = 0,0536 pCt. $\overset{+}{U}$

b) = 0,0541 „ $\overset{+}{U}$

im Mittel = **0,0538** pCt. $\overset{+}{U}$

nach 3stündiger Durchleitung nach a) = 0,1186 pCt. $\overset{+}{U}$

b) = 0,1169 „ $\overset{+}{U}$

im Mittel = **0,1177** pCt. $\overset{+}{U}$

nach 5stündiger Durchleitung nach a) = 0,1226 pCt. $\overset{+}{U}$

b) = 0,1280 „ $\overset{+}{U}$

im Mittel = **0,1253** pCt. $\overset{+}{U}$

Es hatte eine Steigerung um **132,9** pCt. des beim Beginn der Durchleitung vorhandenen Harnstoffgehalts stattgefunden, die sich zeitlich vertheilt:

Zunahme in den ersten 3 Stunden = 118,7 pCt.
„ „ „ letzten 2 „ = 14,2 „
Gesammtzunahme = 132,9 pCt.

Die in Summa gebildete Harnstoffmenge lässt sich nur annähernd berechnen, denn fast bei jeder Durchleitung findet etwas Blutung statt. Es entzieht sich so oft ein, wenn auch kleiner Theil des Blutes der weiteren Harnstoffanreicherung und bleibt auf niederem Procentgehalt stehen.

Beim Beginn der Durchleitung vorhanden . . 0,43 Grm. $\overset{+}{U}$
Am Schluss der Durchleitung vorhanden . . 0,99 „ $\overset{+}{U}$
Zunahme 0,56 Grm. $\overset{+}{U}$
Aus dem zugefügten NH_3 konnten sich bilden 0,35 „ $\overset{+}{U}$
Differenz 0,21 Grm. $\overset{+}{U}$

Die auffallende Thatsache, dass die Harnstoffzunahme grösser ist, als dem zugesetzten Ammoniak entspricht, erklärt sich theils durch den Umstand, dass etwas Blutung stattgefunden, theils wohl durch die Annahme, dass das Blut wohlgefütterter Thiere bereits Substanzen enthält, die bei der Durchblutung in Harnstoff übergehen.

Die Trockensubstanz des Blutes hatte sich nur wenig geändert, denn sie betrug

vor der Durchleitung . . . . 23,97 pCt.
nach 3stündiger Durchblutung 24,46 „
Zunahme 0,49 pCt.
nach 5stündiger Durchleitung 25,09 „
Zunahme 0,63 pCt.

Handelte es sich in diesen Versuchen aber wirklich um eine Harnstoffbildung? Wissen wir ja doch, dass auch andere Substanzen, wie Zucker, Kreatinin, Hypoxanthin u. s. w. beim Erhitzen mit ammoniakalischer Chlorbaryumlösung gleichfalls Kohlensäure liefern. Munk (a. a. O.) hat bereits den eventuellen Einfluss dieser Körper auf die Harnstoffbestimmung besprochen. Zucker wird durch salpetersaures Quecksilberoxyd nicht gefällt. Auch habe ich mich wiederholt überzeugt, dass er in den Flüssigkeiten, in welchen der Harnstoff bestimmt wurde, nicht zugegen war, sowie seine Abwesenheit aus dem Farblosbleiben der Röhreninhalte nach dem Erhitzen gleichfalls folgte. Kreatinin bedingt, wie Munk gezeigt, einen sehr geringen Fehler. Vom Hypoxanthin muss das Gleiche gelten. Es könnten ja aber trotzdem in der Leber noch Körper vorhanden sein, die beim Erhitzen mit ammoniakalischer Chlorbaryumlösung Kohlen-

säure abspalten, deren Darstellung bis jetzt nicht gelungen, wobei an den von Hoppe-Seyler[1]) beobachteten neuen Körper zu erinnern wäre. Dies musste sich am besten folgendermaassen entscheiden lassen. Bildete die Leber in der That aus kohlensaurem Ammon Harnstoff, so musste erwartet werden, dass, falls der Zusatz von kohlensaurem Ammon unterblieb, auch der nach obiger Methode bestimmte Harnstoffgehalt des Blutes nicht anstieg. Die Substanzen, die Harnstoff vortäuschen konnten, mussten hierbei ebenso ins Blut gelangen und die erhaltene Harnstoffzahl musste lehren, ob von dieser Seite Fehler zu fürchten waren oder nicht.

Ich habe das zum nächsten Versuch benutzte Thier $1^1/_2$ Tage hungern lassen, um sicher zu sein, dass nicht mehr aus der Verdauung hervorgegangene, harnstoffbildende Substanzen im Blut desselben vorhanden waren.

Versuch 7.

Durchblutung der Leber eines hungernden Hundes ohne Zusatz von kohlensaurem Ammon. Die Durchleitung begann 30 Min. nach dem Tode des Thieres. Es fliessen erst 2 Liter durch die Leber, dann wird das Blut zur Analyse I entnommen. Hierauf werden innerhalb $2^3/_4$ Stunden 18 Liter durch die Leber geführt. Das Blut floss bei einem Druck von ca. 25 Mm. Hg im Strahl aus der Vene. Die Leber wurde bald hart und färbte sich dunkel.

Die circulirende Blutmasse betrug 1500 C.-Ctm.

Die bluthaltige Leber wog am Schluss des Versuches 1200 Grm.

I. Analyse des Blutes bei Beginn der Durchleitung.

Trockensubstanzbestimmung.

5,9955 Grm. Blut gaben 1,3553 Grm. Trockensubstanz = 22,6 pCt.

Harnstoffbestimmung.

100 C.-Ctm. Blut = 25,0 C.-Ctm. $\overset{+}{U}$-Lösung.

10,25 C.-Ctm. derselben gaben 5,20 C.-Ctm. CO_2

25,0 „ entsprachen 12,68 „ „ = 0,0448 Grm. $\overset{+}{U}$

II. Analyse des Blutes am Schluss der Durchleitung.

Trockensubstanzbestimmung.

7,0637 Grm. Blut gaben 1,4278 Grm. Trockensubstanz = 20,21 pCt.

Harnstoffbestimmung.

100 C.-Ctm. Blut = 25,0 C.-Ctm. $\overset{+}{U}$-Lösung.

a) 13,75 C.-Ctm. derselben gaben 6,71 C.-Ctm. CO_2

b) 10,15 „ „ „ 4,65 „ „

1) Zeitschrift f. physiol. Chemie. Bd. V. S. 349.

25,0 C.-Ctm. entsprachen nach a) 12,2 C.-Ctm. CO_2 = 0,0431 Grm. $\overset{+}{U}$

b) 11,9 „ „ = 0,0420 „ $\overset{+}{U}$

Es hatte das Blut enthalten

vor der Durchleitung 0,0448 pCt. $\overset{+}{U}$

nach der Durchleitung nach a) 0,0431 „ $\overset{+}{U}$

b) 0,0420 „ $\overset{+}{U}$

im Mittel **0,0425** pCt. $\overset{+}{U}$

Dieser Versuch zeigt in evidenter Weise, dass ohne Zusatz von kohlensaurem Ammon keine Steigerung des Harnstoffgehaltes eingetreten. Es ist aus ihm zu schliessen, dass in Betracht kommende Fehler durch Uebertritt von Substanzen, die beim Erhitzen mit ammoniakalischer Chlorbaryumlösung CO_2 abspalten, aus der Leber in das Blut nicht statt haben. Es war in diesem Versuch die Leber im Verhältniss zur Blutmasse sehr gross gewählt, um die günstigsten Chancen für die Fehlerquellen zu geben, und dennoch sind die Zahlen genau die gleichen, wie ich sie bei Durchblutung der Niere und des Muskels erhalten hatte.

Die Trockensubstanz hat in diesem Versuch nicht wie in allen früheren zu-, sondern abgenommen. Auf den Grund dieser Erscheinung gehe ich später ein.

Der nächste Versuch war dem vorigen ähnlich, nur sollte hier weiter gegangen werden. Es sollte erstlich wie im vorigen gezeigt werden, dass eine Harnstoffbildung in der Leber eines hungernden Thieres bei der Durchblutung ohne Zusatz von kohlensaurem Ammon nicht eintrat, dass sie aber sofort begann, wenn der Leber kohlensaures Ammon zugeführt wurde. Um eine eventuelle Steigerung des Harnstoffgehaltes scharf hervortreten zu lassen, habe ich die beiden zum Experiment verwandten Thiere 5 Tage hungern lassen, damit der beim Beginn der Durchleitung vorhandene Harnstoffgehalt des Blutes ein möglichst niedriger war.

Versuch 8.

Durchblutung der Leber eines hungernden Hundes ohne und mit Zusatz von kohlensaurem Ammon. Die Durchleitung begann 15 Min. nach dem Tode des Thieres. Es wird die gesammte Blutmasse von 1350 C.-Ctm. einmal durch die Leber geführt, dann werden zur Analyse I 250 C.-Ctm. entnommen.

Es wurden hierauf innerhalb 2 Stunden 10 Liter durchgeleitet und die Probe zur Analyse II entnommen (150 C.-Ctm.).

Jetzt wurden dem Blut 15 C.-Ctm. kohlensaures Ammon = 0,42 Ammoniak zugesetzt und innerhalb 2 Stunden 10 Liter durchgeführt.

Die ersten zwei Stunden blieb die Leber weich und sah normal aus, dann wurde sie allmählich härter. Am Anfang der dritten Stunde wurde das Blut etwas lackfarben. Das Blut floss bei einem Druck von ca. 50 Mm. Hg im Strahl aus der Vene. Es trat weder Blutung noch äusserlich wahrnehmbare Transsudation ein.

I. Analyse des Blutes bei Beginn der Durchleitung.

Trockensubstanzbestimmung.

a) 4,3286 Grm. Blut gaben 0,8968 Grm. Trockensubst. = 20,72 pCt.
b) 2,6394 „ „ „ 0,5470 „ „ = 20,72 „

Harnstoffbestimmung.

100 C.-Ctm. Blut = 25,0 C.-Ctm. $\overset{+}{U}$-Lösung.

a) 11,0 C.-Ctm. derselben gaben 3,0 C.-Ctm. CO_2
b) 9,9 „ „ „ 2,04 „ „

25,0 „ entsprachen nach a) 5,77 „ „ = 0,0204 Grm. $\overset{+}{U}$
b) 5,14 „ „ = 0,0183 „ $\overset{+}{U}$

II. Analyse des Blutes nach 2stündiger Durchleitung ohne Zusatz von kohlensaurem Ammon.

Trockensubstanzbestimmung.

a) 5,0636 Grm. Blut gaben 1,0696 Grm. Trockensubst. = 20,92 pCt.
b) 5,1497 „ „ „ 1,0882 „ „ = 21,13 „

Harnstoffbestimmung.

100 C.-Ctm. Blut = 25,0 C.-Ctm. $\overset{+}{U}$-Lösung.

a) 13,3 C.-Ctm. derselben gaben 3,67 C.-Ctm. CO_2
b) 9,7 „ „ „ 2,62 „ „

25,0 „ entsprachen nach a) 6,60 „ „ = 0,0233 Grm. $\overset{+}{U}$
b) 6,76 „ „ = 0,0239 „ $\overset{+}{U}$

III. Analyse des Blutes nach Zusatz von kohlensaurem Ammon.

Trockensubstanzbestimmung.

a) 6,4037 Grm. Blut gaben 1,3121 Grm. Trockensubst. = 20,48 pCt.
b) 3,2334 „ „ „ 0,6611 „ „ = 20,44 „

Harnstoffbestimmung.

100 C.-Ctm. Blut = 25,0 C.-Ctm. $\overset{+}{U}$-Lösung.

a) 11,5 C.-Ctm. derselben gaben 8,27 C.-Ctm. CO_2
b) 12,0 „ „ „ 7,01 „ „

25,0 C.-Ctm. entsprachen nach a) 17,95 C.-Ctm. CO_2 = 0,0635 Grm. $\overset{+}{U}$

b) 15,90 „ „ = 0,0563 „ $\overset{+}{U}$

Es hatte das Blut enthalten

vor der Durchleitung nach . . . . . a) = 0,0204 pCt. $\overset{+}{U}$

b) = 0,0183 „ $\overset{-}{U}$

im Mittel = **0,0193** pCt. $\overset{+}{U}$

nach 2stündiger Durchleitung

ohne Zusatz von kohlensaurem Ammon nach a) = 0,0233 pCt. $\overset{+}{U}$

b) = 0,0239 „ $\overset{+}{U}$

im Mittel = **0,0236** pCt. $\overset{+}{U}$

nach 2stündiger Durchleitung

mit Zusatz von kohlensaurem Ammon nach a) = 0,0635 pCt. $\overset{+}{U}$

b) = 0,0563 „ $\overset{+}{U}$

im Mittel = **0,0599** pCt. $\overset{+}{U}$

Aus diesem Experiment geht sehr klar die Abhängigkeit der Harnstoffbildung von der Gegenwart des kohlensauren Ammons hervor. Trotz 2stündiger Durchblutung der Leber bleibt der Harnstoffgehalt des Blutes völlig der gleiche — die Differenz von 4,3 Mgrm. liegt innerhalb der Fehlergrenzen der Methode — um sofort nach Ammoniakzufuhr auf beinah das 3fache sich zu erheben. In diesem Versuch war die Leber während der Zeit, in der sie den Harnstoff bildete, nicht mehr weich und sah sehr dunkelgefärbt aus. Das Hart- und Dunkelgefärbtwerden ist demnach nicht als Zeichen des völligen Absterbens der Leber zu betrachten.

Der letzte Versuch ist noch in weiterer Beziehung von Interesse. Ist man im Stande die Leber bei der Durchleitung in einen Zustand zu bringen, in dem sie ohne zugeführte Harnstoffvorstufen keinen Harnstoff bildet, wie es in den beiden letzten Versuchen der Fall war, in dem jedoch bei Zufuhr von Körpern, aus denen Harnstoff hervorgehen kann, wie beim letzten Versuch gezeigt, dieser Process eintritt, so lässt sich die ganze Reihe der Harnstoffvorstufen, sowie Körper, in denen die CH_2-NH_2-Gruppe vorhanden, daraufhin untersuchen, ob Harnstoff aus ihnen bei der Leberdurchblutung ent-

steht. Ganz wie in Versuch 8 wäre erst durch 1—2stündiges Durchbluten einer Hungerleber und darauf folgende Harnstoffbestimmung zu zeigen, dass der geforderte Zustand, in welchem der Harnstoffgehalt unverändert bleibt, erreicht. Jetzt werden die zu untersuchenden Substanzen dem Blut zugesetzt, die Durchleitung hinreichend lang fortgesetzt und entscheidet die schliesslich gewonnene Harnstoffzahl über die Fähigkeit der Leber, aus den betreffenden Körpern Harnstoff bilden zu können. Es werden auf diesem Wege sich sicherlich interessante Aufschlüsse über die Fähigkeit der Leber Spaltungen und Synthesen ausführen zu können, sowie ebenso über die hierzu nothwendigen Bedingungen gewinnen lassen. —

Es konnte der experimentellen Erforschung der Functionen der Leber aber vielleicht ein noch weiterer Spielraum erschlossen werden. Kann die Leber im Durchleitungsversuch so weit vital erhalten werden, dass sie aus den im Blut eines in Verdauung befindlichen Thieres vorhandenen Substanzen Harnstoff zu bilden vermag? Ist dies der Fall — und schon Versuch 6 schien dies anzudeuten — dann erscheint eine Untersuchung der normal im Blut sich bildenden Harnstoffvorstufen nicht unausführbar.

Versuch 9.

Durchblutung der Leber eines in Verdauung befindlichen Hundes. Es wurden zwei wohlgefütterte Thiere zum Versuche benutzt. Die Durchleitung begann 15 Minuten nach dem Tode des Thieres. Es wurden zuerst 2 Liter durch die Leber geführt, dann die Probe zu Analyse I entnommen. Die restirende Blutmasse von 900 C.-Ctm. wird innerhalb 2 Stunden 20mal durch die Leber geführt und die Probe (125 C.-Ctm.) zu Analyse II entnommen. Jetzt wurden dem Blut allmählich 20 C.-Ctm. kohlensaures Ammon = 0,566 NH_3 zugefügt, um zu erfahren, ob hierdurch eine lebhaftere Harnstoffbildung stattfände, und wird das Blut während 1 Stunde 13mal durch die Leber geführt. Es wurde, da am Ende der ersten Stunde starke Blutung stattgefunden, das Blut, das in die unter der Leber befindliche Schale geflossen war und sich mit etwas Transsudat gemischt hatte, ins Blutreservoir zurückgegossen. Dieser Umstand erklärt die Abnahme der Trockensubstanz in II.

I. Analyse des Blutes bei Beginn der Durchleitung.

Trockensubstanzbestimmung.

a) 4,3481 Grm. Blut gaben 0,8338 Grm. Trockensubst. = 19,17 pCt.
b) 5,6678 „ „ „ 1,0892 „ „ = 19,21 pCt.

Harnstoffbestimmung.

100 C.-Ctm. Blut = 25,0 C.-Ctm. $\dot{U}$-Lösung.
13,5 „ derselben gaben 7,58 C.-Ctm. CO_2.
25,0 „ entsprachen . . 14,1 „ CO_2 = 0,0499 Grm. $\dot{U}$.

II. Analyse des Blutes nach 2stündiger Durchleitung ohne Zusatz von kohlensaurem Ammon.

Trockensubstanzbestimmung.

a) 3,9670 Grm. Blut gaben 0,7209 Grm. Trockensubst. = 18,17 pCt.
b) 3,3466 „ „ „ 0,6058 „ „ = 18,12 pCt.

Harnstoffbestimmung.

100 C.-Ctm. Blut = 25,0 C.-Ctm. $\dot{U}$-Lösung.
13,5 „ derselben gaben 9,70 C.-Ctm. CO_2.
25,0 „ entsprachen . . 18,01 „ CO_2 = 0,0636 Grm. $\dot{U}$.

III. Analyse des Blutes nach weiterer 1stündiger Durchleitung bei Zusatz von kohlensaurem Ammon.

Trockensubstanzbestimmung.

a) 3,6952 Grm. Blut gaben 0,6763 Grm. Trockensubst. = 18,35 pCt.
b) 5,1619 „ „ „ 0,9459 „ „ = 18,32 pCt.

Harnstoffbestimmung.

100 C.-Ctm. Blut = 25,0 C.-Ctm. $\dot{U}$-Lösung.
13,5 „ derselben gaben 11,06 C.-Ctm. CO_2.
25,0 „ entsprachen . . 20,57 „ CO_2 = 0,0726 Grm. $\dot{U}$.

Es hatte das Blut enthalten

vor der Durchleitung . . . . . **0,0499** pCt. $\dot{U}$
nach 2stündiger Durchleitung ohne Zusatz von kohlensaurem Ammon . . . . . **0,0636** pCt. $\dot{U}$
nach weiterer 1stündiger Durchleitung mit kohlensaurem Ammon . . . . . **0,0726** pCt. $\dot{U}$.

Es hatte im Gegensatz zu dem Versuch der Durchblutung einer Hungerleber hier auch ohne Zusatz von kohlensaurem Ammon eine Zunahme des Harnstoffgehaltes stattgefunden. Es befinden sich also im Blut verdauender Thiere in der That Substanzen, die bei der Durchleitung der Leber in Harnstoff übergehen.

Im folgenden Versuch ist zur völligen Sicherstellung der harnstoffbildenden Function der Leber der Harnstoff krystallinisch dargestellt und chemisch individualisirt worden. Der bei Beginn der

Durchleitung vorhandene Harnstoffgehalt wurde nach der früheren Methode bestimmt und hierdurch eine sichere Maximalzahl gewonnen. Am Schluss des Versuches wird der Harnstoff als salpetersaure Verbindung dargestellt und analysirt.

Versuch 10.

Durchblutung der Leber eines Hundes. Es wurden zwei mittelgrosse Hunde zum Versuch benutzt. Die Durchleitung begann 17 Minuten nach dem Tode des Thieres. Es wurden zuerst 1500 C.-Ctm. Blut durch die Leber geführt, dann die Probe zu Analyse I entnommen.

Die restirende Blutmasse von 1270 C.-Ctm. wird während 4 Stunden 28mal durch die Leber geleitet. Es wurden 60 C.-Ctm. einer Lösung von ameisensaurem Ammon, die 0,5934 NH_3 enthielten, dem Blut successive zugefügt. Das Blut floss bei einem Druck von 15 Mm. Hg im Strahl aus der Vene. Die Leber blieb während der ersten $2^1/_2$ Stunden weich, färbte sich aber sehr dunkel, dann wurde sie allmählich härter.

I. Analyse des Blutes bei Beginn der Durchleitung.

Trockensubstanzbestimmung.

4,9987 Grm. Blut gaben 1,1208 Trockensubstanz = 22,42 pCt.

Harnstoffbestimmung.

a) 100 C.-Ctm. Blut = 25 C.-Ctm. $\overset{+}{U}$-Lösung.
14,1 „ derselben gaben 6,77 C.-Ctm. CO_2
25,0 „ entsprachen . . 12,0 „ CO_2 = 0,0424 Grm. $\overset{+}{U}$

b) 100 C.-Ctm. Blut = 25,0 C.-Ctm. $\overset{+}{U}$-Lösung.
10,3 „ derselben gaben 4,80 C.-Ctm. CO_2
25,0 „ entsprachen . . . 11,66 „ CO_2 = 0,0412 Grm. $\overset{+}{U}$.

II. Analyse des Blutes nach Schluss der Durchleitung.

Trockensubstanzbestimmung.

a) 5,2385 Grm. Blut gaben 1,3297 Grm. Trockensubst. = 25,38 pCt.
b) 6,3938 „ „ „ 1,6205 „ „ = 25,35 pCt.

Harnstoffbestimmung.

Das Eiweiss wird durch Aufkochen unter Essigsäurezusatz coagulirt, der Harnstoff, wie oben angegeben, krystallinisch dargestellt, in die salpetersaure Verbindung übergeführt, gewogen und die nach Bunsen's Methode aus ihm erhaltene Kohlensäure bestimmt.

a) 100 C.-Ctm. Blut gaben 0,2838 Grm. HNO_3 $\overset{+}{U}$ = 0,1386 Grm. $\overset{+}{U}$
Hieraus erhalten 38,17 C.-Ctm. CO_2 . . . = **0,1351** Grm. $\overset{+}{U}$

b) 100 C.-Ctm. Blut gaben 0,3049 Grm. HNO_3 $\dot{U}$ = 0,1487 Grm. $\dot{U}$

Hieraus erhalten 38,3 C.-Ctm. CO_2 . . . . = 0,1360 Grm. $\dot{U}$

Aus diesen Analysen geht mit Sicherheit hervor, dass der erhaltene Körper in der That Harnstoff war.

Es hatte das Blut enthalten

vor der Durchleitung nach a) = 0,0424 pCt. $\dot{U}$
b) = 0,0412 pCt. $\dot{U}$ } im Mittel **0,0418** pCt. $\dot{U}$

nach der Durchleitung = **0,1351** pCt. $\dot{U}$

Dies repräsentirt eine Harnstoffzunahme um **222,9** pCt.

Die in Summa in diesem Versuch producirte Harnstoffmenge stellt sich, wie folgt:

Beim Beginn der Durchleitung vorhanden 0,530 Grm. $\dot{U}$

Am Schluss „ „ „ 1,714 Grm. $\dot{U}$

Im Versuch entstanden . . . . . **1,184** Grm. $\dot{U}$

Diese Quantität von 1,1 Grm. Harnstoff hatte sich beim Durchgang von 28 Liter durch die Leber gebildet. Es findet also bei der Durchblutung der Leber bei Anwesenheit hinreichender Ammoniakmengen die Harnstoffbildung sehr intensiv statt. Das Versuchsthier hatte ein Körpergewicht von 15 Kilo. Nehmen wir für dasselbe bei gemischter Nahrung eine Harnstoffausscheidung von 30—40 Grm. pro die an, setzen wir ferner voraus, dass die Leber allein diese ganze Harnstoffmenge zu produciren hatte und zwar mit einer Intensität, wie sie im letzten Versuch vorhanden, so mussten in jeder Stunde ca. 30—40 Liter Blut die Leber passiren, was wohl kaum zu hoch gerechnet ist.

Die wichtigsten der erhaltenen Resultate zeigt die folgende Tabelle (s. S. 35).

So sichergestellt durch meine Versuche die harnstoffbildende Function der Leber ist, so lässt sich im Gegensatz hierzu aus den negativen, beim Muskel und der Niere erhaltenen Resultate nur mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit schliessen, dass diesen Organen auch im lebenden Thier keine Harnstoffbildung zukommt. Bewiesen kann dies nur durch den vivisectorischen Versuch werden. Ist die Leber in der That der einzige Ort, an welchem die Harnstoffbildung stattfindet, so müssen nach Ausschaltung der Leber aus dem Kreislauf injicirte Ammoniaksalze den Harnstoffgehalt des Blutes nicht

Durchblutetes Organ.	Art des Versuches.	+ U in 100 C.-Ctm. Blut vor der Durchleitung.	Mittel.	+ U in 100 C.-Ctm. Blut nach der Durchleitung.	Mittel.	Aenderung des + U-Gehaltes in pCt.
Rindsniere.	Dem Blut 19 C.-Ctm. kohlens. Ammon = 0,551 NH_3 zugesetzt.	0,0402	0,0402	0,0427 0,0365	0,0396	— 1,5
Hundemuskel.	Dem Blut zugesetzt 30 C.-Ctm. kohlens. Ammon = 0,87 NH_3.	0,0147 0,0134	0,0140	0,0137	0,0137	— 2,2
Hundemuskel.	Zugesetzt dem Blut 12 C.-Ctm. kohlens. Ammon = 0,348 NH_3.	0,0384 0,0383	0,0384	0,0372	0,0372	— 3,1
Hundeleber.	Zugesetzt dem Blut 5 C.-Ctm. kohlens. Ammon = 0,16 NH_3.	0,0448 0,0456	0,0452	0,0809 0,0815	0,0812	+ 79,6
Hundeleber.	Zugesetzt dem Blut 20 C.-Ctm. ameisens. NH_3 = 0,198 NH_3.	0,0536 0,0541	0,0538	0,1280 0,1226	0,1253	+ 132,9
Hundeleber.	Hungerthier, kein NH_3-Zusatz.	0,0448	0,0448	0,0431 0,0420	0,0425	— 5,1
Hundeleber.	Zugesetzt zum Blut 15 C.-Ctm. kohlens. NH_3 = 0,42 NH_3.	0,0233 0,0239	0,0236	0,0563 0,0635	0,0599	+ 153,8
Hundeleber.	Verdauendes Thier, kein NH_3.	0,0499	0,0499	0,0636	0,0636	+ 27,5
Hundeleber.	Zugesetzt dem Blut 60 C.-Ctm. ameisens. NH_3 = 0,5934 NH_3.	0,0424 0,0412	0,0418	0,1351	0,1351	+ 222,9

mehr zu steigern im Stande sein. Hier müssen weitere Versuche Klarheit bringen.

Was die Art des Ueberganges des Ammoniak in Harnstoff betrifft, sind bisher zwei verschiedene Anschauungen hierüber vertreten worden.

Schmiedeberg[1]) vertritt die Anschauung, dass der Harnstoff aus kohlensaurem Ammon durch Wasseraustritt entsteht und weist auf die Analogie zwischen dieser Entstehungsweise des Harnstoffs und einer ganzen Reihe anderer physiologischer Processe hin, wo

1) Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. Bd. VIII. S. 1.

ebenfalls Synthese unter Wasseraustritt stattfindet. Salkowsky[1]) tritt dieser Erklärungsweise entgegen und macht darauf aufmerksam, dass nur unter ganz bestimmten Verhältnissen eine Harnstoffvermehrung nach Eingabe von kohlensaurem Ammon in einem Fütterungsversuche wirklich den Schluss des Entstehens des Harnstoffs durch Anhydridbildung gestatte. Er glaubt, dass bei der Harnstoffbildung unter normalen Verhältnissen die Cyansäure das Material sei, aus welchem der Harnstoff entsteht nach der Gleichung

$$CONH + CONH = CO{<}^{NH_2}_{NH_2} + CO_2.$$

Wird dem Thier kohlensaures Ammon eingeführt, so ändert sich dieser Process in

$$2(CONH) + 2NH_3 = 2\,CO{<}^{NH_2}_{NH_2}$$

„Man sieht also", sagt er, „dass aus denselben beiden Cyansäuremolekülen bei Zufuhr von Ammoniak doppelt so viel Harnstoff entsteht". „Die obige Hypothese", fährt er fort, „wäre gestürzt, wenn es gelänge, durch Zufuhr von Ammoniaksalzen ohne Aenderung der Grösse des Eiweisszerfalles die Harnstoffausscheidung auf mehr als das Doppelte zu erhöhen. Eine solche Steigerung kann durch obige Hypothese nicht mehr erklärt werden". In seinen späteren Studien „Ueber den Vorgang der Harnstoffbildung im Thierkörper und den Einfluss der Ammoniaksalze auf denselben" spricht derselbe Autor[2]) auf Grund der Beobachtung, dass Methylamin im Organismus in Methylharnstoff übergeht, sich nochmals gegen die Theorie der Anhydridbildung aus und hält die Cyansäuretheorie für in hohem Grade wahrscheinlich.

Lässt sich meinen Versuchen ein Argument für oder wider eine der bezüglichen Theorien entnehmen? Dies scheint mir allerdings der Fall zu sein. Wird eine Hungerleber mit dem Blut eines hungernden Thieres durchblutet, so findet gar keine Harnstoffbildung statt. Hieraus ist mit Sicherheit auf Abwesenheit von Cyansäure zu schliessen, die nach dem oben gegebenen Schema in Harnstoff hätte übergehen müssen. Da nun bei Zufuhr von kohlensaurem Ammon zu demselben Blut sofort reichliche Harnstoffbildung durch die Leber stattfindet, ist kaum zu bezweifeln, dass das kohlensaure Ammon durch Wasseraustritt in Harnstoff übergeht, man müsste denn, um nicht beizustimmen, sehr künstliche Hypothesen bilden und etwa glauben, das kohlensaure oder ameisensaure Ammon rufe in Organ

1) Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1875. S. 913.
2) Zeitschrift f. physiol. Chemie. Bd. I. S. 1.

und Blut durch sein Eintreten Cyansäurebildung hervor. Es kann mithin die Cyansäuretheorie die bei meinen Versuchen erhaltenen Resultate nicht erklären und ist die Theorie der Bildung des Harnstoffs aus Kohlensäure und Ammoniak unter Wasserabspaltung, die Theorie der Anhydridbildung diejenige, die in guter Uebereinstimmung mit einer grossen Anzahl anderweitiger physiologischer Processe auch die Ergebnisse der Leberdurchleitungen einfach und ungezwungen verstehen lehrt.

Richten wir zum Schluss unseren Blick auf die Pathologie des Stoffwechsels. Finden wir hier Thatsachen, die für oder gegen die harnstoffbildende Function der Leber sprechen? Ist die Leber in der That die ausschliessliche oder wenigstens hauptsächlichste Bildungsstätte des Harnstoffs, so werden wir zweierlei erwarten müssen. Erstlich wird die Harnstoffmenge des Harn in Krankheiten der Leber, in denen eine Zerstörung des Organes oder Beeinträchtigung seiner Function stattfindet, gegen die Norm verringert sein. Ferner werden wir bei denselben Leiden das Auftreten von Harnstoffvorstufen, deren Umwandlung das kranke Organ nicht mehr zu leisten vermag, im Harne erwarten müssen.

Was das Sinken der ausgeschiedenen Harnstoffmenge in einzelnen Leberkrankheiten betrifft, so haben verschiedene Forscher ein solches beobachtet. Frerichs, Schultzen und Riess sahen bei acuter gelber Leberatrophie den Harnstoff ausserordentlich herabgehen, ja selbst ganz fehlen. Neuerdings suchte Brouardel[1]) die tägliche Ausscheidungsgrösse des Harnstoffs bei Erkrankungen der Leber als von zwei Umständen abhängig nachzuweisen, 1. von der Beschaffenheit der Leberzellen und 2. von der grösseren oder kleineren Lebhaftigkeit der Blutcirculation in der Leber. Trotzdem er eine grosse Zahl gut beobachteter Krankheitsfälle zum Beweis seiner Anschauung mittheilt, wird man dennoch seinen Schlüssen nicht beistimmen dürfen. Es ist bei derartigen Beobachtungen immer zu berücksichtigen, dass bei Krankheiten der Leber schon derartige Störungen in der Verdauung und Resorption der Nahrung eintreten müssen in Folge mangelhafter Gallensecretion u. s. w., dass auch ohne Zuhülfenahme einer harnstoffbildenden Function der Leber ein bedeutendes Absinken der ausgeschiedenen Harnstoffmenge leicht verständlich wird.

Viel bedeutsamer ist das Auftreten von Harnstoffvorstufen im Harn bei Leberleiden. Es ist bekannt, dass bei acuter gelber Leber-

1) L'urée et le foie. Variations de la quantité de l'urée éliminée dans les maladies du foie. Arch. de physiol. norm. et path. Ser. II. 3. p. 373 u. 551.

atrophie im Harn reichlich Leucin und Tyrosin beobachtet werden, von denen ersteres in normalen Verhältnissen, wie wir durch Stoffwechselversuche wissen, in Harnstoff umgewandelt wird. — Wenn man ferner annimmt, was viel wahrscheinliches für sich hat, dass bei der allmählichen Umwandlung des Eiweisses in immer einfachere stickstoffhaltige Verbindungen ein nicht unbedeutender Theil des Stickstoff desselben vor dem Uebergang in Harnstoff die Vorstufe des Ammoniaks durchläuft, so wird die Ausscheidung des Ammoniaks in Krankheiten für uns ein neues Interesse gewinnen. In einer sehr eingehenden Untersuchung ist die pathologische Ammoniakausscheidung von Hallervorden[1]) studirt worden. Er lehnt sich in seinen Anschauungen ganz an die von Walter an. Walter[2]) hatte gefunden, dass durch Eingabe von Salzsäure bei Hunden eine bedeutende Steigerung des im Harn ausgeschiedenen Ammoniaks bewirkt wurde, eine Beobachtung, die Coranda[3]) auch für den Menschen bestätigte. Hallervorden sucht demgemäss den Grund einer jeden Erhöhung der Ammoniakausscheidung in dem Auftreten einer Säure, die analog der Salzsäure dadurch, dass sie das Ammoniak bindet, dasselbe am Uebergang in Harnstoff verhindert. Er übersieht, dass diese Erhöhung der Ammoniakausscheidung auch dadurch eintreten könnte, dass das Organ, das in normalen Verhältnissen mit der Umwandlung des Ammoniak in Harnstoff betraut ist, durch Krankheit seine Function nicht mehr ausreichend zu leisten vermag. Diese Erklärung ist in den Fällen gestattet, wo selbst nach Einführung eines kohlensauren Alkali, das die angenommene Säure neutralisiren und der Ammoniakumwandlung gegenüber indifferent machen müsste, die Ammoniakausscheidung dennoch weit über der Norm bleibt.

Hallervorden fand bei Nephritis durchaus normale Ammoniakmengen, 0,4—0,9 Grm. pro die. Uebereinstimmend mit den Resultaten der Nephrotomie und der Durchleitung der Niere machen auch diese Beobachtungen eine directe Beziehung der Niere zur Harnstoffbildung äusserst unwahrscheinlich.

In den acut fieberhaften Krankheiten (Typhus, Recurrens, Pneumonie) war die Ammoniakausscheidung gegen die Norm etwas gesteigert.

Unter den chronischen Stoffwechselkrankheiten wurde besonders genau der Diabetes mellitus untersucht, der in einigen Fällen eine ausserordentliche Steigerung des ausgeschiedenen Ammo-

1) Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XII. S. 237.
2) ibid. Bd. VII. S. 148.
3) ibid. Bd. XII. S. 76.

niaks aufwies. Von 9 Fällen zeigten 5 normale Ammoniakmengen, in 4 war dieselbe erhöht. In einem Fall, wo bis 5,96 Grm. Ammoniak pro die ausgeschieden wurden, was 60 C.-Ctm. Liq. Am. caust. oder 17,18 Grm. concentrirter Schwefelsäure entspricht, hat Hallervorden einmal 35 Grm., das andere Mal 42 Grm. doppeltkohlensaures Natron seinem Patienten verabreicht, ohne dass die Ammoniakzahl sich änderte. In diesem Fall ist es nicht zulässig, das Auftreten des Ammoniak auf das Vorhandensein einer Säure zurückzuführen, hier scheint es wahrscheinlicher an eine anderweitige Behinderung der Umsetzung des Ammoniak in Harnstoff zu denken. Der Umstand, dass in einzelnen Diabetesfällen die Ammoniakausscheidung völlig normal, in anderen excessiv gesteigert ist, deutet vielleicht an, dass hier nur symptomatisch gleiche Leiden vorliegen. Es ist von manchen Klinikern für einzelne Kategorien von Diabetes mellitus die Leber als das Organ angesehen, in welchem der Stoffwechseldefect stattfindet. Es scheint mir nicht ganz unwahrscheinlich, dass in den Diabetesfällen, in welchen starke Ammoniaksteigerung auftritt, Störungen in der Function der Leber vorhanden, auf die wir durch das Ammoniak, das selbst nach Alkalizufuhr nicht schwindet, aufmerksam gemacht werden. Da in den Diabetesfällen mit erhöhter Ammoniakausscheidung die täglich ausgeschiedenen Harnstoffmengen immerhin die Norm weit übersteigen, so ist die supponirte Störung im Leberstoffwechsel nicht in morphologischen Veränderungen des Organs, die bekanntlich auch selten bei Diabetes nachzuweisen, sondern wohl eher in Störungen der Circulation, etwa einer zu schnellen Passage des Blutes durch die Leber oder ähnlichem vermuthungsweise zu suchen.

Ausser bei Diabetes mellitus fand Hallervorden eine etwa das Dreifache der normalen betragende Ammoniakausscheidung in einem Falle von interstitieller Hepatitis.

Wenn wir uns auch gestehen müssen, dass die Beobachtungen über die Pathologie der Ammoniakausscheidung noch zu wenig zahlreich sind, und die geforderte Bedingung des Versuches, das Ammoniak durch Verabreichung von kohlensaurem Natron herabzudrücken, nur in einem Falle versucht ist, so bleibt es immerhin wichtig, dass Harnstoffvorstufen im Harn nur beobachtet sind bei Krankheiten, welche wie die acute gelbe Leberatrophie und die interstitielle Hepatitis eine Zerstörung des Lebergewebes zur Folge haben, und bei Krankheiten, wie beim Diabetes mellitus, dessen Ursache wir zwar nicht kennen, bei dem aber eine Beziehung gerade zum Stoffwechsel der Leber, für einelne Fälle wenigstens, nicht unwahrscheinlich ist.